

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 66

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard MICHAUT

né le 22 Avril 1932, à Louviers (Eure)

Externe des Hôpitaux de Paris

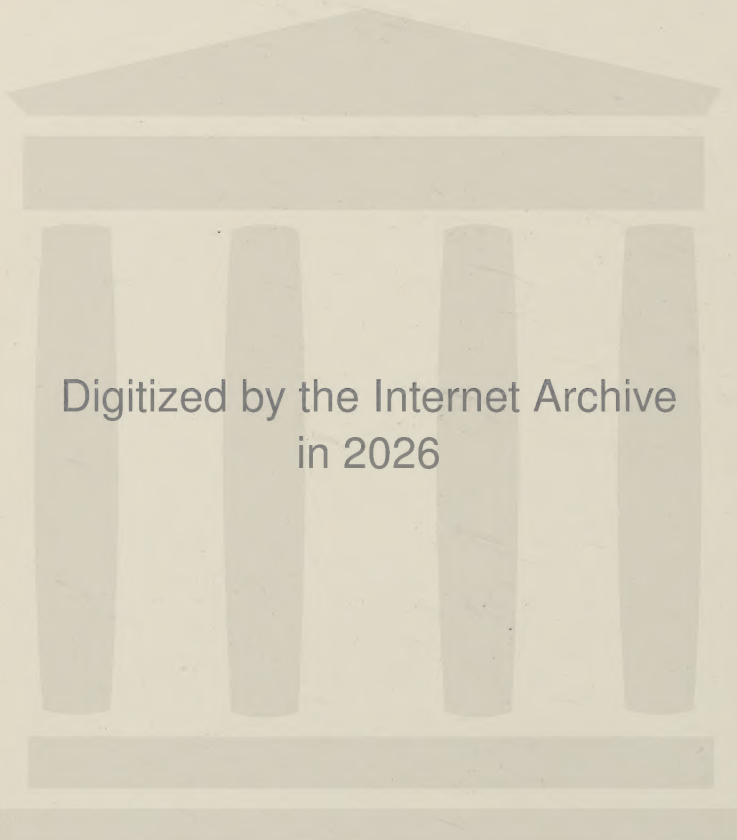
Présentée et soutenue publiquement le

MANIFESTATIONS RENALES
DE LA MALADIE PERIODIQUE
(A propos de trois observations)

Président :

L. de GENNES

Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153701_0099

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard MICHAUT

né le 22 Avril 1932, à Louviers (Eure)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

MANIFESTATIONS RENALES
DE LA MALADIE PERIODIQUE
(A propos de trois observations)

Président :

L. de GENNES

Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bónard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	ONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-O.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon Cochin Hôtel-Dieu Pitié Saint-Antoine Salpêtrière Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	LEGER (L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	PATEL (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	CORDIER (G.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	GOSSET (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	SICARD (A.)
Clinique gynécologique (Broca)	OLIVIER (Cl.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FÈVRE (M.)
Clinique des maladies des Enfan's (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MATHEY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	LAMY (M.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut Broussais Cochin Cochin Hôtel-Dieu Lariboisière Pitié Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEGOS (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	CATHALA (J.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	MOLLARET (P.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DELAY (J.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	HAMBURGER (J.)
Cliniques obstétricales	MARCHAL (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	CASTAIGNE (P.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LENÈGRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	SOULIÉ (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BARIÉTY (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DREYFUS (G.)
Clinique stomatologique (Pitié)	KOURILSKY (R.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DEBRAY (C.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GENNES (L. de)
Clinique toxicologique	DEROT (M.)
Clinique traumatologique	DAVID (M.)
Sémiologie médicale	GARCIN (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	LACOMME (M.)
Clinique urologique (Necker)	MERGER (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
	AUBRY (M.)
	LELONG (M.)
	MARIE (J.)
	BERNARD (E.)
	MICHAUX (L.)
	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
	ROUX (M.)
	LEMAIRE (A.)
	GAULTIER (M.)
	PADOVANI (P.)
	DOMART (A.)
	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)
--------------------	---

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSEY (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAÏ (M.) GARNIER (H.)
Bactériologie	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie chirurgicale	(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) NOZZIGONACCI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie		Pédiatrie-Puériculture	
Electro-Radiologie			
Hématologie			
Histologie			
Hydrologie			
Hygiène			
Maladies infectieuses			
Médecine légale			
Médecine du travail			
Neuro-chirurgie			
Obstétrique			
Ophtalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	ZICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROY (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MAROHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (O.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A Colomba, à mes enfants,

A mon Frère, à mes Soeurs,

Aux Docteurs Régine et Jean MICHAUT

A Monsieur le Professeur de GENNES

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris

Il fut notre Maître et nous fait
l'honneur d'accepter la Prési-
dence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. WOLFROMM
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui nous a donné le sujet de cette
thèse.

Qu'il soit assuré de notre respec-
tueuse affection.

A Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY RADOT

Membre de l'Académie Française

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Avoir été stagiaire, puis externe
dans votre service reste pour
nous un honneur et une source
d'enrichissement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Docteur GUEUILLETTE

Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie

Monsieur le Professeur Lucien LEGER

Professeur à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie.

Monsieur le Professeur Agrégé CATINAT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur GROSSIORD

Médecin des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur ROUQUES

Médecin des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Professeur LAMY

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui nous a autorisé à publier
une de ses observations.

A Monsieur le Professeur Agrégé BOUSSER

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui nous a confié une de ses
observations.

A Monsieur le Docteur CATTAN

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a autorisé à consulter
une de ses publications inédites.

A Monsieur le Docteur MAMOU

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui nous a autorisé à reproduire
une de ses observations.

La maladie périodique leur doit son existence et son histoire.

Qu'il me soit permis de leur témoigner ma respectueuse
admiration.

A Monsieur le Docteur HUET de BAROCHEZ

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui nous a aidé dans la préparation
de cette thèse.

A Monsieur le Docteur CREHALET

A Monsieur le Docteur ALBERT

Chefs du Service de Radiologie de l'Hôpital
de Versailles

L'année passée dans votre Service fut
la meilleure.

Soyez en remerciés.

A Monsieur le Docteur J.P. CARLOTTI

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

A mes Amis :

Pierre MARVAUD et à sa famille

Bernard LAMEIGNERE

Philippe LAMEIGNERE et leur famille

René TYL

Jean GENIN

Serge HAUTIER

..... et quelques autres

PLAN

- I - Après une introduction, nous exposerons successivement :
- II - Les principales étapes historiques de la maladie
- III - Les signes de la maladie périodique.
- IV - L'atteinte rénale de la maladie périodique.
- V - Nous rapporterons ensuite trois observations de maladie périodique avec néphropathie.

Après chacune d'elles, nous en discuterons quelques points particuliers.
- VI - Nous étudierons les diverses hypothèses étiopathogéniques :
 - de la maladie périodique d'une part,
 - et de l'amylose rénale d'autre part,pour tenter d'approcher les rapports réels qui lient ces deux affections.
- VII - Pour terminer par une courte étude thérapeutique.

INTRODUCTION

Le terme de Maladie Périodique a été introduit en France par MAMOU et CATTAN (90). Se fondant sur l'observation de 14 cas, ils en donnaient la définition suivante

- "Ce syndrome paroxystique à rechute est caractérisé tantôt par des crises articulaires d'apparition subite à résolution rapide, tantôt par des crises douloureuses abdominales violentes avec arrêt des matières et des gaz à durée également rapide, parfois enfin par des crises pseudopalustres de courte durée,

- survenant généralement dans l'enfance,
- atteignant parfois les membres d'une même famille.
- ce syndrome peut durer plusieurs années sans altérer considérablement la santé des sujets.

Ils ajoutaient qu'ils n'avaient observé cette curieuse maladie que chez des Israélites d'Afrique du Nord ils la nomment "périodique" en se référant à REIMANN qui sous le nom de "Periodic disease" a publié entre autres observations des cas absolument identiques.

Les premiers, ils signalaient une atteinte rénale au cours de cette affection.

Depuis, sans modifier notablement le cadre de la maladie, des précisions y ont été apportées par divers auteurs.

La plus importante est la fréquence d'une amylose rénale survenant chez les sujets atteints de la maladie fait confirmé par de nombreux examens anatomiques ou biopsiques.

Cette affection est actuellement considérée comme secondaire à un trouble métabolique héréditaire. Elle présente des points

communs avec les affections allergiques, les affections dites auto-allergiques, et certaines maladies dites du "collagène".

Dans l'ignorance où nous sommes de la pathogénie exacte de l'affection, et bien que certaines thérapeutiques aient pu donner des succès partiels, le traitement n'est actuellement pas codifié et reste à découvrir.

MAMOU (88) en 1956 propose le nouveau terme d'épanalepsie (du mot grec $\varepsilon\pi\alpha\lambda\epsilon\pi$) qui veut dire rejeté incessant interminable, sans rythme défini) pour désigner la maladie tout en conservant comme synonyme le terme de maladie périodique consacré par l'usage. Les auteurs israéliens et anglo-saxons ont adopté le terme de "Familial Mediteranean Fever".

Le but de notre travail est d'exposer à propos de trois observations de maladie périodique avec atteinte rénale, les conceptions actuelles des néphropathies survenant au cours de cette affection.

La collecte de nos observations relève de l'anecdote. On nous pardonnera d'en faire état dès à présent pour n'y plus revenir.

Alors que nous sollicitons un sujet de thèse, Monsieur le Professeur Agrégé WOLFROMM nous faisait l'honneur de nous confier l'observation de Madame Q. . . . atteinte de maladie périodique.

Au cours d'une hospitalisation, cette malade avait fait l'objet, en 1962, d'explorations néphrologiques très complètes. Ne manquait que le compte rendu d'une ponction biopsie rénale et chacun s'attendait à ce que le diagnostic d'amylose rénale fut porté.

Dès lors, nous commençâmes les recherches bibliographiques coutumières et notre travail était fort avancé quand nous parvint le résultat histologique : absence d'amylose. Il ne nous restait plus qu'à changer de sujet . . . , lorsque fort heureusement, le Docteur Mamou nous fit l'honneur de nous confier une de ses observations de maladie périodique avec amylose.

Et dans le même temps au hasard de nos recherches nous découvrions la thèse d'un de nos collègues BERREBI Aaron écrite en 1953 et rapportant un cas d'amylose apparemment primitive chez une jeune fille. Une lecture attentive nous fit suspecter une maladie périodique.

Nous retrouvions l'observation de cette jeune fille chez Monsieur le Professeur LAMY, qui nous reçut fort aimablement et nous autorisa à en faire état. Nous trouvions dans le dossier deux éléments intéressants :

- cette jeune fille était arménienne
- et une lettre émanant du service de Monsieur le Professeur BOUSSER nous apprenait que cette malade avait été hospitalisée deux ans plus tard à l'Hôtel Dieu.

Nous devons à l'obligeance de Monsieur le Professeur BOUSSER la suite de l'observation où nous verrons que la maladie périodique avait été suspectée par lui dès 1955 comme l'origine probable de cette amylose.

Nous avons donc trois observations et qui se révélèrent très intéressantes.

- la première, celle de Madame Q... est celle d'une maladie périodique qui présente une atteinte rénale discrète mais qui n'est pas une amylose.

- la seconde, la plus courte et la plus traditionnelle est l'observation d'une maladie périodique compliquée ou mieux associée (nous pensons que cette distinction n'est pas inutile) à une amylose rénale.

- la troisième, enfin, celle d'une amylose apparemment primitive où de nombreux éléments permettent à postériori de porter le diagnostic de maladie périodique.

HISTORIQUE

Déjà HEBERDIN (1826) et OSLER (1895) rapportent des maladies périodiques sans le savoir.

Plus tard les mêmes faits sont décrits sous des appellations différentes.

- "fièvre d'origine inconnue" par ALT et BARKER (2) au sujet d'un jeune arménien atteint de poussées fébriles abdominales et articulaires".

- "False acute abdomen" - c'est sous ce titre qu'AL - THAUSEN (3) en 1937 rapporte des maladies périodiques typiques chez des arméniens avec facteur familial. Dans un cas, il note une albuminurie à l'occasion d'une poussée fébrile.

- SIEGAL (144) sous le titre "Péritonite paroxystique" insiste en 1945 sur la fréquence de ces faits dans la race juive et surtout sur l'importance des troubles allergiques présentés par les malades ou leurs collatéraux.

- en 1948, REIMANN (127) emploie le premier le terme de "Periodic disease" pour rapporter un groupe d'affections ayant en commun la périodicité.

- en 1951, MAMOU et CATTAN (90) proposent le terme de maladie périodique, et limitent le cadre de l'affection au cas qui comprennent des manifestations articulaires, abdominales et fébriles.

Ce sont ces auteurs qui les premiers mettent l'accent en 1952 sur l'atteinte rénale en rapportant 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathie.

Ils insistent sur la constance de l'albuminurie premier symptôme habituel, signalent la possibilité néanmoins d'une hématurie initiale ; ces deux signes étant variables avec fluctuations ; et devant les aspects qu'ils avaient observés disent :

- il s'agit habituellement d'une néphrite chronique azotémique,
- parfois aussi d'une néphrose lipofidique compliquée secondairement de néphrite

Ils rapprochent dès cette date le tableau de cette néphropathie de la néphrose amyloïde et tentent d'en faire la preuve (Epreuve au Rouge Congo négative de leur observation n° 1) sans y parvenir.

Après ces observations, nombreux sont les observateurs français et étrangers qui sont venus confirmer réalité et authenticité de la maladie, ainsi que la fréquence des complications rénales, en particulier SIGUIER (146-152), BENHAMOU d'Alger (8), CATTAN (22-23), ZANZOURI (178) dans sa thèse et MAMOU lui-même avec GUERANDE et BERNARD (89-91)

Le point est fait en 1954 dans la remarquable thèse de SEBAOUN (139) qui rassemble tous les cas publiés, retrouve 28 atteintes rénales sur 176 observations. Il rapporte trois observations personnelles dont deux biopsies gingivales qui permettent de conclure à l'existence d'une amylose.

Il existe dans le premier cas des :

- "infiltrats périvasculaires avec nappes diffuses monomorphes d'histiocytes et une substance fondamentale qui a perdu sa structure".
- "chez le second malade, il existe des amas congophiles qui rappellent les dépôts amyloïdes".

Et SEBAOUN pour conclure son étude sur le rein de la maladie périodique dit avec SIGUIER :

- "ou bien l'atteinte rénale relève d'une glomérulo-néphrite qui peut n'être qu'une coïncidence,

- ou bien l'atteinte rénale est une manifestation de la maladie périodique et permet d'en approcher la nature

- ou enfin l'atteinte rénale est la conséquence de la maladie périodique. C'est la manifestation d'une complication commune à de nombreux états inflammatoires chroniques ou prolongés la dégénérescence amyloïde. "

Et il poursuit :

- " c'est là une hypothèse qui n'a rien d'original. Elle a été soulevée par MAMOU et collaborateurs (90) et éliminée en raison de la négativité des épreuves au rouge congo pratiquées chez ses malades".

Et plus loin, il conclut :

- "seul un examen anatomopathologique des reins pourrait nous fixer à ce sujet. Mais nous n'avons eu aucune vérification anatomique des cas que nous présentons.

C'est MAMOU (87) qui en 1955 apporte la preuve anatomique de l'amylose rénale à propos d'une observation dont il racontera en détail les péripéties dans le livre qu'il fera paraître en 1956.

Il s'agit d'un jeune israélite tunisien suivi par MAMOU dès 1943 pour divers symptômes articulaires, abdominaux et fébriles et une arthrite de la hanche. Quelques années plus tard sa hanche est plâtrée pendant six mois.

A l'ablation du plâtre ce jeune homme présente une "hémiphrose lipoïdique".

Plusieurs années plus tard, MAMOU apprend son décès survenu en 1947 après hospitalisation dans le service du Professeur PASTEUR VALLERY RADOT où il est soigné par HAMBURGER.

C'est dans la thèse de S. NAFFAH de 1953 (112) que l'on retrouve l'observation détaillée avec un examen anatomo-pathologique très complet (Dr. MARTIN).

Il existe une amylose hépatique, splénique et rénale avec à ce niveau des lésions de surcharge graisseuse, dégénérescence amyloïde, néphrite chronique.

C'est MAMOU qui, huit ans plus tard, rattache ces faits à une maladie périodique et en fait état dans son article de 1955.

Le même auteur (88) en 1956 dans son livre fera le point des connaissances sur l'affection envisageant l'amylose comme une des éventualités possibles de l'atteinte rénale.

SIGUIER (152) en 1957, consacrera un chapitre de ses "Maladies vedettes" à la maladie périodique.

Ces deux auteurs feront une longue étude pathogénique, étudiant les affections voisines et précisant les rapports entre maladie périodique et affections allergiques, maladies par autoanticorps, maladies dites du collagène.

; HELLER -(65) en 1958, dira qu'il a le premier en 1952 apporté la preuve anatomique d'une amylose chez un de ses malades. Il ne l'a pas publiée à cette époque.

Les médecins israéliens se sont en effet intéressés à l'affection depuis quelques années, et notamment HELLER et ses collaborateurs qui rapportent 47 cas de néphropathies sur 141 observations personnelles. Cet auteur fait alors une revue très complète de tous les cas publiés.

Et l'importance de l'amylose ne fait que croître à mesure que sont plus fréquents les examens anatomiques. Elle apparaît même bientôt comme seule en cause dans la plupart des cas.

En 1958, TUQAN (168) rapporte trois observations de maladie périodique avec découverte d'une maladie amyloïde à l'autopsie :

- un enfant atteint depuis l'âge de huit ans de maladie périodique décède à 13 ans dans un tableau d'insuffisance rénale.
- deux frères atteints de maladie périodique décèdent à 13 et 15 ans dans un tableau d'insuffisance rénale : il existait une amylose généralisée étendue aux reins, au foie, aux surrénales, à l'intestin, au pancréas.

L'observation de MERIEL (98) qui fait état d'une glomérulo-néphrite subaiguë proliférante découverte par ponction biopsie rénale ne doit pas être retenue, cet auteur ayant déclaré plus tard qu'il s'agissait d'une néphropathie lupique.

En 1959, ALKALAY (1) retrouve une amylose rénale à l'autopsie d'un membre d'une famille où 4 sujets sont atteints de maladie périodique avec albuminurie.

En 1961, HELLER, SOHAR et GAFNI (66) confirment que dans tous les cas où fut pratiqué un examen anatomique il s'agissait d'une amylose.

Récemment, MILLIEZ et ses collaborateurs (108) rapportent 5 observations d'amylose rénale et de maladie périodique dont :

- un cas avec ponction biopsie rénale
- un cas qui est celui rattaché en 1955 par MAMOU (87) à la maladie périodique (BOU Gilbert, ce jeune tunisien décédé en 1947....
- le cas de la soeur de ce jeune homme, Mademoiselle BOU Suzy, atteinte elle aussi d'amylose.

Il souligne que la maladie périodique doit être actuellement retenue comme cause possible d'amylose apparemment primitive. Ils incitent à la prudence dans l'utilisation de la corticothérapie dont on sait qu'elle aggrave l'amylose.

MERY et PATTE (104) avec HAMBURGER rapportent en 1962, 6 observations où l'existence d'une amylose fut prouvée 5 fois.

L'un de ces cas est celui de Melle BOU. Suzy où l'amylose fut prouvée par ponction biopsie rénale et rectale.

A la lumière de leurs observations et des publications récentes, ils précisent les caractères des néphropathies de la maladie, citent l'intéressante hypothèse de HELLER de transmission héréditaire de la maladie périodique et de l'amylose.

DORMER et HALE (35) rapportent en 1962 première observation d'amylose au cours d'une maladie périodique chez un sujet britannique fils d'un italien et d'une anglaise.

Au total :

L'historique de l'affection est dominée par quelques publications :

- l'article original de MAMOU et CATTAN en 1952 (90)
- la thèse de SEBAOUN. 1954 (139)
- le livre de MAMOU 1956 (87)
- les articles de HELLER, 1958 et 1961 (65) (66)

LA MALADIE PERIODIQUE

I - GENERALITES

1° - La maladie périodique est une affection chronique évoluant pendant de longues années durant parfois toute une existence.

2° - Elle se manifeste par des accidents aigus paroxystiques dont le caractère essentiel est d'être récidivants tenaces désespérants. Trois ordres de symptômes sont remarquables :

1. Douleurs abdominales s'accompagnant habituellement d'un tableau de péritonite aiguë bénigne récidivante.
2. Accès fébriles de type pseudopalustre
3. Phénomènes articulaires

3° - La gravité de la maladie vient de la constatation fréquente d'une amylose rénale

4° - Nous soulignerons d'abord l'existence de quelques facteurs :

- âge : Si l'on a vu la maladie débiter à l'âge adulte dans la majorité des cas les premiers signes apparaissent dès la première enfance (MAMOU 87)

- sexe :

Les deux sexes sont atteints, avec une prédominance masculine semble-t-il (MAMOU 87). Ce fait est confirmé par les statistiques récentes de HELLER (66)

- facteurs héréditaires

Il est actuellement, certain, et les études de SOHAR (156) et collaborateurs l'ont montré que l'affection atteint presque exclusivement :

1. d'une part les Israélites non Ashkenazes - c'est-à-dire les Séphardins, descendants des Israélites qui avaient émigré en Espagne et qui fuyant l'Inquisition se répandirent avant tout sur le pourtour méditerranéen.

Outre les Séphardins, l'affection atteint :

2. d'autre part les Arméniens

- la transmission se fait par un gène récessif autosomique

- la fréquence minimum d'homozygotes dans la population israélienne est de 1 sur 2720

- la fréquence minimum de l'allèle récessif est estimée à 1/52 et celle de l'hétérozygote à 1/26.

- la consanguinité est plus fréquente dans les familles des sujets atteints que dans la population générale (SOHAR)

3. des cas isolés ont été décrits, notamment :

- chez une bretonne
- au Brésil, en Chine
- dans divers groupes ethniques aux Etats-Unis
- et récemment chez un Belge (cité par SIGUIER 154)
- et chez un anglais fils d'un italien (DORMER 35)
- plus souvent chez des Arabes (une trentaine de cas environ)

II - SYMPTOMES

I. Les crises douloureuses abdominales

sont les plus fréquentes et les plus typiques. Après une "aura" de 12 à 24 h. (CATTAN 24) avec lassitude, malaise, sensation abdominale bizarre et indéfinissable, brutalement en un point quelconque de l'abdomen survient une douleur à irradiations variées. Les vomissements, l'arrêt des matières et des gaz, les urines rares, la contracture d'abord localisée, expliquent que les diagnostics les plus divers puissent être évoqués, de l'appendicite à l'occlusion intestinale.

La crise dure plusieurs heures et cède spontanément.

Ailleurs, la douleur est thoracique pseudopleurétique, ou pelvienne avec manifestations génitales (funiculite)

L'intensité des crises est variable.

La fièvre est constante et souvent élevée.

II. Crises fébriles pseudo-palustres :

Frissons, puis accès fébrile à 40°- 41° évoquant d'autant plus le paludisme qu'il existe une splénomégalie le plus souvent modérée.

L'accès dure 48 heures cède spontanément.

- Ailleurs la fièvre est en plateau pseudo-typhoïde

- ailleurs oscillante

- ailleurs encore prolongée, décousue.

Elle peut manquer pendant une longue période de l'évolution.

Elle peut s'associer aux douleurs abdominales ou aux crises articulaires.

III. Les crises articulaires :

peuvent revêtir différents types :

- crises polyarticulaires simulant un R. A. A.

- ailleurs c'est une mono ou oligoarthrite inflammatoire

- ou une simple arthralgie.

En règle, il n'y a pas de séquelle.

Quelques lésions ostéoarticulaires ont été signalées.

IV. La splénomégalie

très fréquente accompagne les crises fébriles surtout. Elle est en général modérée, transitoire. Mais on la voit également persister en dehors des accès.

V. D'autres manifestations sont plus rares :

tels les :

- Accidents cutanés :

- purpura (ALTHAUSEN 3)

- placards cellulodermiques, éléments nodulaires (SIGUIER 152 - BERARDINELLI 11)

- herpès récidivant (BENHAMOU 8)
- érythème polymorphe

-Complications cardiaques

- péricardite avec épanchement (MAMOU DENOYELLE 87)
- souffle systolique (CAMATTE 21) qui peut être transitoire (SIGUIER 154)

-Sialorrhée

- (JANEWAY et MOSENTHAL (71) ALTHAUSEN (3)
avec gonflement parotidien (cas de SIGUIER et SEBAOUN)

-Troubles psychiques

- psychose périodique dans un cas de BOREL et MORDRET (in MAMOU 87)

-Parfois des hémorragies :

outre le purpura des hématémèses et des hémoptysies ont été signalées.

LONGE qui a vu de nombreuses maladies périodiques au Maroc insiste sur la fréquence de ces hémorragies (communication personnelle).

CATTAN (24) signale

- . un écoulement de bile très abondant pendant les accès d'un malade cholecystectomisé et drainé
- . une cholurie et une cholalurie chez un autre sujet
- . 2 cas de lithiase vésiculaire
- . 1 cirrhose évolutive type maladie de HANOT
- . 2 cas d'impuissance
- . 1 cas de torsion du grand épiploon
- . 1 cas avec chorioretinite bacillaire, dysenterie non amibienne, carcinome appendiculaire
- . une iléite terminale compliquée d'abcès pelvien qui a entraîné la mort
- . 1 cas avec ulcère du bulbe et signes électriques d'épilepsie.

- Anomalies électroencéphalographiques

ELIAKIM (40) trouve par ailleurs des tracés anormaux chez certains épanaleptiques :

- . 4 fois sur dix malades examinés en cours d'accès
- . 2 de ces 4 malades ont un tracé normal en dehors des accès
- . sur 6 malades examinés, seulement en dehors des accès, 3 présentent des tracés anormaux.

Il discute des rapports avec l'épilepsie abdominale pour en rappeler les critères

- . paroxysmes
- . évidence d'un dysfonctionnement cérébral et réponse bénéfique des drogues anti-convulsivantes
- . absence d'une autre affection abdominale qui expliquerait les symptômes.

- Manifestations oculaires

éléments ponctués de pseudocapillarose au fond d'oeil dans un cas sur trois (ARON ROSA 5)

III - LE SYNDROME HUMORAL

1° - Les divers prélèvements à la recherche :

- d'une affection microbienne générale ou locale
- d'une affection parasitaire

sont négatifs.

Il est évident qu'ils peuvent néanmoins coexister.

2° - Par contre sont retrouvés :

A. Presque constamment :

1. une leucocytose élevée 10 à 20 000 avec polynucléose 70 à 90 % au cours des crises.

Plus rarement une neutropénie cyclique (REIMANN 128) (SIGUIER 154)

ou neutropénie alternant avec une leucocytose (BERARDINELLI).

Cette leucocytose peut exister en dehors des crises, étant alors plus modérée.

2. une accélération de la vitesse de sédimentation est très fréquente (de 20 à 100 à la 2ème heure) même en dehors des crises

3. modification du taux des protides : sans que chacune des anomalies ne soit constante

- à l'électrophorèse associant :

- . une hyposérinémie
- . une hyper α_2 globulinémie
- . une hyper γ globulinémie

- CATTAN (24) précise récemment les troubles électrophorétiques insistant sur l'élévation de l α_2 M macroglobuline qui pourrait constituer un signe précoce d'amylose rénale.

B. N'ont pas été retrouvés constamment :

I - Certaines anomalies ont été recherchées dans de nombreux cas et retrouvées dans un nombre notable d'entre eux:

1. l'éosinophilie : modérée de 4 à 10 %
2. les agglutinines irrégulières : test de COOMBS
direct : rarement positif
indirect : très fréquemment positif à 4°

(18 cas sur 29 de BENNAMOU 8)

Présence parfois de leucoagglutinines (9 fois sur 27) (non confirmée dans certains cas de MAMOU et SIGUIER (87))

3. Une élévation du taux des :

- antistreptolysines (BENMAMOU (8) d'ESHOUGUES -41)
- antistreptokinases (MONNET (110))

4. Troubles du métabolisme des androgènes :

Après GONZALES et GARDNER (58) à propos de l'observation d'un enfant de 7 ans atteint d'une hyperplasie surrénale congénitale et présentant une maladie périodique, MAMOU (93) publie en 1960

4 cas où sont retrouvés notamment au cours de crise fébrile :

. une augmentation appréciable du taux des 17 céto-
stéroïdes,

. une augmentation nette du taux de l'étiocholanolo-
ne urinaire avec élévation du taux

étiocholanolone

androstérone

et passage de l'étiocholanolone libre dans le plasma.

II - D'autres anomalies ont été retrouvées par certains au-
auteurs mais n'ont pas encore à l'heure actuelle fait l'objet de
recherches systématiques.

a) - Nullité ou baisse du pouvoir histaminopexique du
serum :

. dans les 4 cas où il a été recherché (par JEUNE
(72).

. confirmé par MAMOU et LUMBROSO (92) dans 6
cas.

. abaissé dans 3 cas de CATTAN (24)

b) - Troubles du métabolisme des porphyrines :

Chez 25 patients examinés, HELLER (65) trouve
40 à 90 pour 100 cc d'urines, la limite supérieu-
re de la normale par la méthode employée étant de
30 par 100 cc.

Une observation de MAMOU (87) fait état de porphy-
rinurie à l'état de traces (OBS. 33). Ce fait fut passager.

c) - Augmentation du fibrinogène :

Signalée par BENHAMOU(8) est soulignée récemment
par FRENSDORFF et HELLER (47) qui insistent sur
l'élévation plus importante encore du taux du fibri-
nogène chez les sujets atteints d'amylose rénale.
Pour CATTAN, le taux du fibrinogène est variable.

d) - Baisse du taux de prothrombine :

55 % en moyenne(CATTAN (24)) chez les 4 su-
jets, où il a été recherché.

IV - FORMES CLINIQUES

1° - Il existe également des formes incomplètes :

- soit parce que pendant plusieurs années la maladie a été uniquement articulaire, abdominale ou fébrile. La symptomatologie se complète peu à peu (MAMOU (87)).

- soit que dans une famille où l'un des membres présente déjà une forme complète, la notion de l'hérédité fait considérer toute manifestation anormale comme une épanalepsie possible.

2° - Des formes atypiques

Par leur localisation ou leur complication inhabituelle ont été rapportées.

- a) - La forme thoracique est extrêmement trompeuse. Elle peut être une manifestation isolée ou alterner avec des manifestations abdominales.
- b) - Mais il est des formes lombaires, abdominales, basses, génito-urinaires avec funiculite, des formes abdominales hautes faisant penser à une affection hépatique ou splénique.
- c) - Des formes articulaires atypiques simulant une arthrite aiguë inflammatoire ou suppurée.

Des formes atypiques par leur association, nous les avons vues avec : neutropénie périodique (BERARDINELLI) avec sialorrhée (SIEGAL, SIGUIER et SEBAOUN).

La grande variété des formes symptomatiques de la maladie montre le nombre important d'éventualités cliniques devant lesquelles on peut se trouver et la difficulté dans certains cas du diagnostic.

V - DIAGNOSTIC

- 1° - Nous ne rappellerons pas les signes cliniques ou biologiques qui permettent d'évoquer le diagnostic de maladie périodique.
- 2° - Nous citerons les principales affections que l'on peut être amené à discuter en présence de manifestations épanaleptiques (MAMOU - 87)

A - Devant les accidents fébriles

- . le paludisme,
- . le Kala-azar
- . la fièvre de Malte
- . le typhus

B - Les accidents articulaires peuvent évoquer :

- . un rhumatisme articulaire aigu,
- . un rhumatisme infectieux goutteux, dysentérique, exceptionnellement tuberculeux.

C - Les crises abdominales aiguës

I - Devant une première crise

- . une appendicite
- . une occlusion
- . une perforation d'organe digestif
- . une rupture de grossesse extra-utérine.

II - Les crises récidivantes sont à distinguer :

- . des migraines abdominales,
- . de l'épilepsie abdominale
- . de la pancréatite.

D - D'autres affections présentent cliniquement des manifestations communes.

- . les anémies hémolytiques,
- . la porphyrinurie,
- . la périartérite noueuse avec laquelle existent des formes de passage (BENHAMOU)

VI - L'EVOLUTION GENERALE DE LA MALADIE

- 1° - Est marquée par la répétition avec alternance ou association des divers accès fébriles, articulaires ou abdominaux.
- 2° - REIMANN (128) avait voulu trouver un rythme régulier aux accès (7 jours ou multiple de 7). Ce qui fut à l'origine du terme "Periodic disease" qu'il donna le premier à la maladie. Mamou et Cattan reprirent le terme mais sans admettre la régularité des accès.

La fréquence et l'intensité des crises sont variables d'un sujet à l'autre et chez le même sujet.

- 3° - Certaines observations font état de facteurs déclenchant : chocolat, ragout d'épinards (MAMOU) à l'ori-

gine des crises. L'effort cérébral, un écart alimentaire, un changement de climat, une variation de température modifient le cours des accès.

CATTAN (24) souligne récemment l'effort physique comme un facteur déclenchant fréquemment retrouvé.

- 4° - Des rémissions pouvant durer de quelques mois à quelques années ; et on peut citer comme responsables :
- . le changement de climat (CATTAN)
 - . la déportation, 1 cas de CATTAN
 - . la grossesse
 - . certaines modifications du régime alimentaire
 - . certaines thérapeutiques.

Nous y reviendrons.

- 5° - En dehors des crises, l'état général est le plus souvent conservé.

On note néanmoins un retentissement sur la croissance (cas familial de LANGE et ZANZOURI 178) et à la longue un amaigrissement, une asthénie (MAMOU (87).

La gravité de la maladie tient essentiellement à la survenue de complications.

- . Parfois crises subintrantes avec algies généralisées, fièvre élevée, véritable état de mal épanaleptique (1 cas de SIGUIER et MAMOU), SIGUIER y insiste récemment.
- . Exceptionnellement complications cardiaques (myocardite, péricardite) comme dans un cas de MAMOU (87) ou furent trouvés en outre, à l'autopsie des infarctus rénaux (Obs. 35)
- . BENHAMOU (8) rapporte deux cas ayant évolué vers la périartérite noueuse.
- . Par contre, très fréquente est la survenue chez ces malades de complications rénales, dont nous allons étudier maintenant les manifestations à la lumière des observations récemment publiées.

LES NEPHROPATHIES DE LA MALADIE PERIODIQUE

Nous envisagerons successivement :

- I - LA FREQUENCE des néphropathies
- II - LEUR NATURE d'après les examens anatomiques et histologiques.
 - néphropathie amyloïde
 - existence de néphropathies non amyloïdes
- III - LES ASPECTS CLINIQUES
 - 1 - de l'amylose,
 - 2 - les autres manifestations cliniques des néphropathies
- IV - LE DIAGNOSTIC DE L'AMYLOSE
- V - DANS UN TABLEAU nous rassemblerons quelques éléments des observations françaises d'amylose au cours de l'épanalepsie.

I - FREQUENCE DES NEPHROPATHIES

L'atteinte rénale est présente :

- 8 fois sur 14 dans la série de MAMOU, et CATTAN (90) en 1953,
- 11 fois sur les 33 cas observés au total par MAMOU (87) quelques années plus tard.
- SIGUIER (152) en trouvait 2 sur 7 en 1953
- BENHAMOU 9 sur 37 (8)

- SEBAOUN (139) 23 sur 126 soit 14 %, dans une revue générale de la littérature.
- EHRENFELD (38) 6 néphropathies sur 55 malades périodiques.

HELLER et collaborateurs (65) retrouvent 49 cas sur les 166 publiés dans la littérature avant eux et présentant assez de détails pour être utilisables.

C'est une fréquence voisine de leur série personnelle; 47 néphropathies sur 141 observations, soit 33 %.

Il est à noter que à mesure que les publications se font plus nombreuses, le pourcentage d'atteinte rénale clinique augmente. Le chiffre approximatif semble être pour MILLIEZ en 1960 de 50 % (108).

II - NATURE DES NEPHROPATHIES

1 - NEPHROPATHIE AMYLOÏDE

La quasi totalité des examens rénaux chez des sujets atteints de maladie périodique avec néphropathie, a montré une amylose rénale. La première observation en a été faite comme nous l'avons vu par MAMOU en 1955.

Actuellement, une trentaine d'observations publiées le montrent :

- 1°) - Après la mort dans 13 cas où les sujets sont décédés dans la grande insuffisance rénale. Ce sont les cas de TUQUAN (168), ALKALAY (1), FOX (46), ARNARDI (4) (obs. n° 2) EHRENFELD (38), HELLER (5 cas), (65) DORMER et HALE (35)
- 2°) - Dans 14 autres par biopsie rénale MAMOU (87) (obs. n° 5), MILLIEZ (108) (obs. n° 1), EHRENFELD (38) (2 cas), HELLER (65) (4 cas), MERY (104) (3 cas). Ce dernier cite deux cas récents de SIGUIER et TRAGER non publiés.

Dans tous ces cas sauf un (MERY, en raison d'un prélèvement n'ayant pas ramené de corticale) il existe un dépôt de substance amyloïde au niveau des parois des artérioles et des glomérules. Dans l'observation de MERY, ce dépôt existe toutefois au niveau des artérioles.

TURPIN (170) rapporte les observations de deux frères ayant eu une maladie périodique avec néphropathie, 'morts tous deux dans l'insuffisance rénale.

On peut tenir pour certain, la présence d'amylose rénale dans ces deux cas.

- 3°) - D'autre part, d'autres biopsies que rénales ont fait parfois la preuve de l'amylose.
- a) Tels les deux cas de SIGUIER et SEBAOUN (139) ou l'amylose est retrouvée dans la sous-muqueuse gingivale.
 - b) La biopsie rectale a été utilisée seule chez quatre malades de HELLER (65) et un de MERY (104) montrant dans tous les cas une infiltration de la paroi des artérioles de la sous-muqueuse rectale.
 - c) D'ailleurs, chez cinq malades de HELLER et un de MERY une biopsie rénale faite après biopsie rectale a toujours confirmé l'amylose.
- 4°) - Dans un nombre important d'observations, une épreuve au rouge Congo très positive permet d'affirmer l'amylose bien qu'il n'y ait pas d'examen histologique.
- 5°) - L'amylose atteint d'autres organes, caractère que l'amylose de l'épanalepsie partage avec les autres amyloses dites secondaires classiques.

Il faut noter :

- l'absence de localisation parenchymateuse hépatique dans la totalité des cas autopsiés).
- les localisations rénales, spléniques et surrénales sont les plus fréquentes.

L'amylose n'offre aucune particularité. Elle illustre parfaitement les descriptions qui en ont été récemment données (107).

L'atteinte du parenchyme splénique est fréquente mais inconstante et souvent discrète, par contre, les vaisseaux spléniques sont plus fréquemment atteints. Plusieurs observations comportent une atteinte endocarditique et myocardique (EHRENFELD)(38).

De plus des localisations parenchymateuses, il existe dans tous ces cas une amylose vasculaire diffuse qui peut toucher les vaisseaux les plus divers, ceux du rein de la rate, du foie, des séreuses, des glandes endocrines, des bronches, du tube digestif etc.

Au total, la grande majorité des examens histologiques montrent une amylose. Mais celle-ci ne recouvre pas la totalité des néphropathies.

Il semble en effet que l'on puisse apporter quelques réserves aux conclusions provisoires de MERY (104) qui constatait que l'amylose, d'après tous les examens était la seule en cause au cours des néphropathies de la maladie périodique.

II - NEPHROPATHIES NON AMYLOIDES

Si l'on ne considère que les examens histologiques, nous avons retrouvé deux cas dans la littérature où l'amylose n'était certainement pas en cause.

1°) - L'observation de MAMOU (obs. 33) d'un épanaleptique qui présente entre autres nombreux symptômes, "quelques hématies et cylindres" et à l'autopsie "infarctus rénaux et infiltration inflammatoire généralisée du stroma et des lésions rénales d'endartérite".

2°) - L'observation de LIEVRE (obs. 1961) concerne un malade qui a présenté une hématurie microscopique. La biopsie rectale (CATTAN) n'a pas montré d'amylose.

Et la première observation que nous rapporterons est celle d'une maladie périodique avec néphropathie (hématurie microscopique notamment). La ponction biopsie rénale n'a pas montré d'amylose.

III - DESCRIPTION CLINIQUES DES NEPHROPATHIES DE LA MALADIE PERIODIQUE

I - AMYLOSE RENALE

A - PHASE PRECLINIQUE

C'est HELLER (65) qui fort justement a isolé récemment cette phase. Une ponction biopsie rénale pratiquée chez un malade exempt de tout signe clinique d'atteinte rénale, a révélé l'existence d'une amylose latente.

Certes, la généralisation de cette pratique augmenterait à coup sur le pourcentage des atteintes rénales dans les sta-

tistiques. Certes, il serait possible de dépister le tout début de l'atteinte amyloïde par l'observation au microscope électronique qui permet de surprendre les premières altérations; mais on ne voit guère l'avantage immédiat qu'en retireraient les malades en dehors, peut-être, d'une prudence accrue et plus précoce dans l'utilisation des corticoïdes, dont on sait qu'ils aggravent l'amylose.

B - DEBUT CLINIQUE

La première manifestation décelable est la plupart du temps la protéinurie

D'abord totalement isolée, sa découverte ne sera faite que par des examens systématiques répétés si l'on ne veut pas la découvrir à l'occasion d'un syndrome néphrotique.

1°) Cette protéinurie : - c'est un symptôme tardif au cours de l'affection.

- elle peut évoluer par poussées avec régression au début.

- elle augmente rapidement (plusieurs mg/ml)

- polymorphe, les diverses fractions protéiques étant toutes présentes (avec prédominance de l'albumine)

- souvent associée à une hématurie microscopique en règle modérée.

- la durée de cette albuminurie isolée est variable et l'on ne devrait tenir compte dans les statistiques, désormais, que des cas où des examens systématiques réguliers ont pu surprendre son apparition.

2°) Ailleurs et plus rarement, le premier symptôme clinique est une hématurie importante et plus souvent microscopique.

Là encore, des examens systématiques permettraient, sans doute, de la déceler beaucoup plus tôt

Cette hématurie est variable, transitoire au début.

Que l'albuminurie ou l'hématurie soient les premiers signes et découvertes par examens systématiques, d'autres signes apparaissent plus ou moins vite (après quelques mois ou quelques années).

C - LE SYNDROME NEPHROTIQUE

On sait qu'il est une des caractéristiques des néphropathies amyloïdes; MILLIEZ et collaborateurs (107) l'ont notamment observé 17 fois sur 31 cas d'amylose de diverses origines.

1°) - Cliniquement

- 1 - Le syndrome néphrotique peut être latent et n'être retrouvé que par des anomalies biologiques systématiquement recherchées devant une albuminurie
- 2 - Ailleurs, cette première phase biologique peut passer inaperçue et se traduire d'emblée par un syndrome néphrotique clinique avec oedèmes. Ceux-ci sont d'importance variable, allant de la bouffissure des paupières aux épanchements séreux. Ils répondent au régime désodé. Toujours associés à l'albuminurie ils peuvent être apparemment le premier signe de l'atteinte rénale, quand la protéinurie n'a pas fait l'objet de recherches systématiques répétées.
- 3 - La protéinurie est constante donc au cours de ce syndrome néphrotique, et élevée, souvent supérieure à 5 g. , variable.
- 4 - L'hématurie microscopique est très fréquente
- 5 à 50.000 environ.
- 5 - La diarrhée peut se voir comme au cours de toute amylose
- 6 - La tension artérielle reste normale,
- 7 - Crises douloureuses abdominales

... Il existe une analogie entre les crises douloureuses décrites au cours des néphroses lipoïdiques de longue date par de nombreux auteurs au cours de la "néphrose lipoïdique" (MAMOU -87)

.... Ces crises sont décrites notamment par LAGRUE (77), comme extrêmement violentes survenant en général lors des grandes poussées oedémateuses. Elles s'accompagnent de vomissements, souvent de diarrhée. La fièvre à 39° - 40° et une hyperleucocytose évoquent une origine infectieuse. Mais le plus souvent, l'ensemble de ces troubles tourne court en 24 ou 48 heures, même en l'absence de traitement antibiotique.

... Dans sa thèse en 1954 LAGRUE (77) retrouve ces phénomènes douloureux dans 11 observations des 40 qu'il rapporte "sans qu'une péritonite inflammatoire, une poussée ascétique aient pu être incriminée".

... La brutalité d'apparition, l'intensité des signes fonctionnels et généraux, l'évolution rapidement régressive sont des facteurs communs.

... La nature de ces crises très discutée, a été attribuée tour à tour à l'infection, aux surrénales, au pancréas.

... PASTEUR VALLERY RADOT (118) a en effet trouvé dans deux cas des lésions pancréatiques, ces mêmes lésions ont été également rapportées dans deux cas de maladie périodique.

... FARR (45) a incriminé des troubles métaboliques portant sur les Acides aminés. Pour lui, l'abaissement de l'acido-amidémie au dessous de 2 mmg, 5 pour 100 cc de plasma permettrait de prévoir l'imminence de la crise. Au cours de la crise, l'acido-amidémie peut aboutir à 1 mg %. Elle revient à son taux initial à la fin de la crise. L'administration d'acides aminés aurait diminué la mortalité de ces crises chez l'enfant (EMERSON et VAN SLYKE 1942, in MAMOU (87))

MAMOU (87) a fait doser les Acides aminés au cours des prodromes d'une crise abdominale de maladie périodique. Ils étaient normaux.

... Pour LAGRUE (77) l'assimilation des crises néphrotiques aux crises abdominales épanaléptiques est possible bien que la preuve ne puisse en être apportée.

Dans tous les cas étudiés par cet auteur les crises douloureuses avaient succédé à la constitution de la néphrose lipoïdique, aucun accident paroxystique de ce type n'existant dans les antécédents des enfants.

Il reste qu'un certain nombre d'observations considérées comme des "néphroses lipoïdiques pures" sans examen anatomique, ou comme amylose rénale, ont été secondairement attribuées à la maladie périodique. (Nous y reviendrons à l'occasion de notre troisième observation que nous avons retrouvé nous même dans la littérature).

2°) - Perturbations humorales du syndrome néphrotique

Ce sont celles de toute amylose avec syndrome néphrotique.

a - Protides :

- hypoprotidémie : inférieure à 60 gr.
- hyposérinémie constante, inférieure à 30 g et moins
- Baisse du rapport :
$$\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globuline}}$$

b - Lipides

- hyperlipidémie de 10 à 15 g.
- hypercholestérolémie 2,50 g à 4 g. modérée

c - A l'Electrophorèse :

Elévation des α_2 globulines importante confirmée par l'élévation du taux d'haptoglobine et les résultats du test au **cetavlon**.

Le taux des gamma-globulines est variable.

Fibrinogène élevé 8 à 12 g par litre.

3°) - Evolution

Des rémissions cliniques ont été signalées :

- soit spontanées,
- soit après régime,
- même sous cortico-thérapie utilisée dans les cas où l'on ignorait qu'il s'agissait d'amylose (?)

Il est rare que le syndrome néphrotique se prolonge longtemps sans apparition d'une insuffisance rénale.

Le syndrome néphrotique manque rarement,

MILLIEZ (107) étudiant trente et un cas d'amylose d'origines diverses, retrouve un syndrome néphrotique au moins biologique dans 17 cas.

HELLER (65) le cite comme constant au cours de la néphrose amyloïde de la maladie périodique.

Mais MERY (104) apporte trois observations détaillées qui prouvent le contraire, et où l'évolution se fait directement vers l'insuffisance rénale.

D - PHASE D'INSUFFISANCE RENALE

L'insuffisance rénale est le terme ultime de l'amylose. Elle s'accompagne des manifestations cliniques, liées au désordre électrolytique et à l'anémie.

Malgré la sévérité de l'atteinte rénale, il n'y a pas en règle de syndrome vasculaire ni altération du fond d'oeil.

C'est une constatation habituelle au cours des néphropathies amyloïdes. L'insuffisance rénale peut coexister avec le syndrome néphrotique. Nous avons vu que ce dernier pouvait manquer.

Il existe habituellement une hématurie microscopique modérée.

L'évolution fatale est rapide.

Les 6 des 12 malades de HELLER (65) qui sont morts et dont l'évolution de la néphropathie a été suivie de bout en bout, la mort est survenue dans un délai de un à cinq ans après la constatation des premières manifestations, et dans cinq de ces cas, ce délai était encore inférieur à cinq ans.

Certains malades néanmoins encore en vie dix ans et plus de dix ans depuis la découverte de la néphropathie.

Au total, la néphropathie amyloïde parcourt les étapes suivantes :

- phase préclinique,
- albuminurie isolée
- atteinte humorale caractéristique d'un syndrome néphrotique,
- syndrome néphrotique clinique avec oedèmes (inconstant)
- néphrite azotémique progressivement mortelle.

II - AUTRES ASPECTS CLINIQUES DES NEPHROPATHIES

1°) Hématuries macroscopiques

En dehors des hématuries microscopiques fréquemment retrouvées et manifestement associées à une amylose, il faut rappeler les hématuries macroscopiques signalées par divers auteurs.

Le malade (n° 1) de MAMOU, et CATTAN (90) avait présenté à l'âge de 4 ans une "néphrite ? hématurique" et présente 12 ans plus tard une albuminurie isolée à 10 g.

BENMUSSA et CORCOS (10) rapportent en 1954 l'observation d'un malade épileptique qui eut pendant quatre mois des hématuries à répétition accompagnées de douleurs extrêmement vives de la région lombaire et d'oedèmes.

L'hématurie entraîna une anémie importante, puis la néphrite finit par guérir.

SHWAYRI (141) en 1955 rapporte une observation de maladie périodique avec hématurie abondante. CATTAN (23) rapporte en 1955 le cas d'une malade de 35 ans atteinte elle-aussi d'épanalepsie, qui eut des douleurs lombaires violentes accompagnées d'hématurie importante mais passagère.

L'examen des urines, après cet accident ne montra que des polynucléaires altérés et des colibacilles.

CALLIGARIS (20) a observé chez deux frères atteints tous deux de maladie périodique une hématurie. Le premier fit à l'âge de 6 ans, une hématurie grave et abondante qui dura un mois, entraîna une grande anémie et nécessita de nombreuses transfusions. Le second frère, âgé de trois ans eut quinze jours plus tard que son aîné, la même complication hématurique qui fut aussi sévère.

Après l'accident rénal, les deux frères gardèrent une hématurie microscopique, avec cylindriurie modérée et albuminurie.

- 2°) Quelques observations d'infarctus rénal ont également été rapportées.(CORCOS, BENMUSSA)et (10) MAMOU (87).

Dans tous ces cas en dehors de l'observation de MAMOU (87) nous ignorons s'il existe ou non une amylose rénale derrière ce symptôme de causes multiples que représente une hématurie. C'est vraisemblable dans le cas de MAMOU et CATTAN (90) bien que l'épreuve du rouge Congo ait été négative.

Il est impossible de conclure dans les cas de CORCOS et BENMUSSA (10) et dans les observations de CATTAN (23) CALLIGARIS (20) et SHWAYRI (141)

- 3°) Hématurie microscopique

Nous avons parlé de l'observation de LIEVRE. Une ponction biopsie rénale pratiquée devant une hématurie microscopique n'a pas montré d'amylose.

Notre observation n° 1 peut en être rapprochée montrant qu'il existe certainement des néphropathies au cours de la maladie périodique autres que l'amylose rénale.

CATTAN (24) signale récemment la fréquence d'hématurie microscopique transitoire au cours des accès sans que l'on puisse leur attribuer de valeur pronostique.

Mais devant ces manifestations cliniques, comment affirmer ou rejeter l'amylose. C'est envisager le diagnostic de l'amylose.

oOo

DIAGNOSTIC DE L'AMYLOSE RENALE

Certes l'existence d'un syndrome néphrotique peut actuellement être considérée comme suffisant pour affirmer l'amylose s'il survient au cours de la maladie périodique. Mais nous avons vu qu'il était inconstant.

Une protéinurie isolée elle-même surtout si elle est importante évoque le début d'une dégénérescence amyloïde. Elle peut néanmoins relever d'une autre étiologie, être transitoire au début.

Une hématurie isolée peut elle même être le premier signe.

Dans les observations - où l'hématurie était le seul signe, ou prédominait, nous avons vu que l'amylose n'avait souvent pas été prouvée :

- soit qu'elle n'ait pas été recherchée,
- soit que comme dans le cas n° 1 de MAMOU (87) elle ait été rejetée sur la négativité de l'épreuve au rouge Congo.

Or nous possédons actuellement des moyens d'investigation qui permettent de poser avec certitude et précocement le diagnostic d'amylose.

Ce que nous venons d'exposer montre que ces examens sont à la fois justifiés et souvent indispensables.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1°) - L'EPREUVE AU ROUGE CONGO

Codifiée par PAUNZ en 1924, considérée en 1956 comme élément essentiel du diagnostic clinique de l'amylose par PAS-TEUR VALLERY RADOT (119) et collaborateurs, elle est considérée comme positive lorsque 50 % du produit a disparu du plasma 90' après l'injection, à condition de vérifier si le colorant ne passe pas dans les urines.

Cette épreuve est simple, mais infidèle, avec des résultats faussement positifs et surtout faussement négatifs, car il faut déjà une importante quantité de substance amyloïde pour entraîner une fixation notable du colorant (GAFNI, 48). Sur 30 cas d'amylose certaine, GAFNI (48) ne trouve cette épreuve positive que 5 fois sur 20; aussi sans négliger cet examen essentiel, il est souvent utile et même nécessaire de pratiquer des prélèvements par biopsie.

2°) - LES BIOPSIES

1 - La biopsie hépatique a été la première utilisée pour le diagnostic de l'amylose. Mais l'atteinte hépatique est loin d'être constante. C'est néanmoins la seule qui, pratiquée en 1953 sur la malade de notre observation n° 3, ait apporté la preuve de l'amylose.

2 - Proposée par DELIKOFF (32), la biopsie gingivale a été utilisée par SIGUIER et SEBAOUN (139) dans deux cas de maladie périodique avec des résultats positifs.

GAFNI et SOHAR (48) étudiant 30 maladies amyloïdes certaines ont trouvé la biopsie gingivale négative 9 fois sur 9
la biopsie hépatique positive 1 fois sur 4
la biopsie cutanée positive 1 fois sur 3

3 - Ils proposent la biopsie rectale qui fut positive 26 fois sur 30, sans résultats faussement positifs chez les sujets témoins. Elle est réalisée au cours d'une sigmoïdo-scopie

en prélevant muqueuse et sous-muqueuse en trois endroits suivie d'une cautérisation au nitrate d'argent. Les dépôts amyloïdes sont mis en évidence dans les artérioles de la sous-muqueuse.

4 - Ponction biopsie du rein

Elle permet l'étude histologique du parenchyme rénal lui-même. La technique est maintenant trop bien connue pour que nous la reproduisons ici. Les publications sont nombreuses IVERSEN (69), KARK (74), MERIEL (99).

Nous voudrions insister cependant sur quelques points qui sont :

- la nécessité d'une exécution par des mains entraînées, avec un matériel parfait.
- la valeur primordiale d'une Urographie-Intraveineuse destinée à bien localiser le rein.

Les complications sont ainsi pratiquement nulles, et les chances de succès très élevées (MERIEL)

3°) - COLORANTS

Il est indispensable d'utiliser pour les préparations des colorants électifs :

- le Iugol qui colore en brun
- le P. A. S. (Periodic Acid Schiff) colore en rose
- le vert lumière en vert pâle.

et surtout les colorants métachromatiques colorant différemment le tissu que l'on veut étudier de la substance environnante.

Jaune safran, violet de Paris, vert de méthyle, vert d'iode, trichrome Masson et rouge Congo colorant par excellence la substance amyloïde parfois utile pour mettre en évidence de faibles quantités d'amylose (DUCROT 37)

L'examen en lumière polarisée que préconisaient RICHARDSON (131), et HELLANDER (64) paraît nécessaire à CATTAN (24). Le rouge Congo apparaissant alors sous forme de points brillants réfringents.

Notre observation n° 1 illustre l'importance capitale de ces colorations pour affirmer ou rejeter l'amylose.

4°) - ANATOMIE PATHOLOGIQUE (Thèse de PALUS (114))

Les lésions retrouvées au niveau du rein au cours de l'amylose de la maladie périodique sont celles de toute amylose.

En cas d'examen anatomique

C'est le rein blanc jaunâtre, mou à surface lisse et brillante. A la coupe il présente une surface de section lisse miroitante avec une corticale épaissie dont la teinte tranche avec la couleur normale de la médullaire.

Beaucoup plus rarement le rein est petit, scléreux (il existe alors une hypertension artérielle)

L'examen histologique

Peut être étudié dans son ensemble en cas d'examen port-mortem. Néanmoins la biopsie à condition d'obtenir une quantité suffisante de parenchyme est démonstrative.

1 - Les artères :

Il existe une atteinte de la totalité des artérioles rénales afférentes dans la totalité de leur paroi.

Les autres artérioles dans l'endothélium et la média.

Les plus grosses artères sont touchées dans la média.

Dans la paroi des capillaires, on voit des dépôts de substance amyloïde dans la zone sous-endothéliale.

2 - Au niveau du glomérule

Successivement on note :

- un épaississement de la paroi des capillaires du flocculus (comme en cas de lupus érythémateux et au cours des glomérulites membraneuses).

- puis les anses valvulaires apparaissent englobées dans la substance amyloïde et l'on voit les capillaires dilatés en amont et en aval de la lésion - comme dans la glomérulite de KIMMELSTIEL et WILSON.

- puis aspect typique avec flocculus envahi, homogène, flou, comme effacé à la gomme, réalisant le classique "pain à cacheter" non spécifique, mais où les colorations mettront en évidence l'amylose.

Les autres formations rénales ne présentent que des lésions secondaires non spécifiques en dehors des traces de substance amyloïde.

5°) - EXAMEN AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

MERIEL (100) et collaborateurs récemment ont publié les résultats de prélèvements biopsiques observés au microscope électronique au cours de néphropathies amyloïdes.

Nous n'avons pas connaissance que de semblables études aient été faites au cours de maladie périodique. Sans doute seraient elles capables de surprendre précocement avant tout signe clinique, une transformation de la membrane basale du capillaire glomérulaire qui s'élargit brusquement, en perdant le parallélisme de ses bords se développant à la fois vers sont versant endothélial.

Plus tard, l'infiltration gagne les cytoplasmes épithéliaux et endothéliaux et principalement ces derniers, rétrécissant progressivement les lumières capillaires. Finalement la totalité du glomérule est envahie.

Cette étude si elle a révélé la structure fibrillaire de la substance ne permet pas de connaître sa nature exacte et son mode exact de formation.

Au total, l'épreuve au rouge Congo n'a plus qu'une valeur indicative. La ponction biopsie rénale permet une certitude. Elle semble préférable à MERY (104), MILLIEZ (108), après GAF' NI (48) trouve préférable la ponction biopsie rectale, les autres paraissant moins sûres.

6°) - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1 - Diagnostic différentiel de l'amylose

Ces divers examens réduisent la part du diagnostic différentiel de l'amylose.

- a - S'agit-il d'une glomérulo-néphrite
d'une glomérulite membraneuse,
ou d'une amylose.

Seuls les examens biopsiques trancheront.

- b - Devant une néphropathie en apparence primitive, seule la ponction biopsie peut résoudre un problème avec certitude car les lésions histologiques prêtent peu à confusion.

Seul le lupus érythémateux disséminé ou la glomérulite membraneuse au début et la glomérulonéphrose diabétique plus tard peuvent un instant poser un problème vite résolu par un oeil exercé.

Il nous paraît utile de rapporter certaines conceptions récentes sur l'amylose. L'opposition classique entre amylose rénale secondaire à localisations surtout hépatosplénorénale et amylose rénale primitive à localisation surtout cutanéomuqueuse et musculaire (LUBARSCH) (86) ne peut être maintenue actuellement (MILLIEZ 108)

Dans de nombreux cas d'amylose rénale à forme néphrotique, aucune des causes classiques de l'amylose secondaire ne peut être trouvée. Même si un foyer suppuratif est découvert lors de l'enquête systématique, il est alors latent, minime, et il est difficile d'affirmer une relation de cause à effet entre ce foyer et la maladie amyloïde. Il faut donc envisager le diagnostic de néphropathie amyloïde de toutes protéinuries isolées et dans tout syndrome néphrotique dont l'étiologie n'apparaît pas évidente. Mais les éléments de ce diagnostic sont toujours d'interprétation délicate. (MILLIEZ (107).

2 - Amylose et Maladie Périodique

- a - Dans la majorité des cas, la néphropathie amyloïde survient au cours de l'évolution d'une maladie périodique connue et cliniquement évidente.
- b - Mais parfois, l'atteinte rénale est au premier plan du tableau clinique.

Devant un syndrome néphrotique amyloïde apparemment primitif, les arguments en faveur d'une maladie périodique sont les suivants (MILLIEZ, 108).

- Origine ethnique : Arméniens ou israélites

- Caractère familial

- L'existence d'une accélération importante de la Vitesse de sédimentation et d'une hypergamma-globulinémie (inconstante) et peut être l'étude du pouvoir histamino-peptique et de l'étiocolonolone (au cours des accès).

- Notions dans les antécédents de manifestations pouvant faire évoquer une maladie périodique (accès fébriles inexpliqués, crises douloureuses abdominales, éruptions cutanées mal définies, épisodes polyarthralgiques récidivants).

TABLEAU

Nous avons rassemblé dans un tableau quelques éléments tirés des observations françaises que nous avons retrouvé dans la littérature en y ajoutant l'observation n° 3 que nous rapportons et l'observation d'un sujet britannique fils d'un italien non israélite et d'une anglaise publiée par DORMER et HALE (35) en 1962.

Néanmoins les résultats que l'on peut en déduire ne doivent être considérés qu'avec prudence.

Il ne s'agit là que d'observations concernant des sujets originaires de la Méditerranée occidentale.

D'autre part, les résultats que nous avons inscrits sont ceux qui ont été obtenus à un moment donné de l'évolution de la néphropathie, au cours d'une seule hospitalisation (trois malades sont cités 2 fois pour 2 hospitalisations successives).

Enfin ces cas s'échelonnent sur une période de plusieurs années (1947-à 1962) période durant laquelle a été isolée l'affection et précisée son atteinte rénale, ce qui explique :

- l'absence de certains examens (rouge Congo par exemple)
- l'absence de la notion de facteur familial parfois,
- De plus, certaines observations n'ont été rattachées à la maladie périodique que quelques années après leur étude, voire des années après la mort du malade.
- En outre, les chiffres que nous avons inscrits sont souvent moyens, lorsque certains examens ont été répétés.

Il reste que l'étude de ce tableau confirme :

1°) - L'existence d'un facteur racial

- la majorité des observations concerne des israélites originaires d'Afrique du Nord.

2°) - d'un facteur familial

Nous retrouvons ce facteur familial 7 fois sur 22.

- le début de la maladie se fait dans l'enfance ou l'adolescence.
- le début clinique de la néphropathie attend plusieurs années et est toujours SECONDAIRE.

REFERENCE	SEXE	RACE	Facteur Famil.	Age début M. P.	Néphropathies Après	Premier Symptôme	Hématur. Microsc.	Syndrom. Néphrot.	Protides	S/G	Lipides	Cholest.	Insuffis. Rénale	Rouge Congo	T. A.	Preuve
1 - SHAPIRO (140)	M	Israélite Istambul		10 ans	10 ans	Albumine	0						0		normale	
2 - LEGER (139) in Sebaoun	F	Israélite A.F.N.		5 ans	30 "	Albumine	+						0		N	
3 - CAMATTE (21)	F	Israélite		7 ans	12 "	Albumine	+						0		N	
4 - SIGUIER (152)	M			enfant	4 "	Albumine	+						0		N	Biopsie gingivale
5 - SIGUIER (152)	M			10 ans	7 "		?						0		N	D.C.D. oedème cérébral
6 - MAMOU et CATTAN (90) B... Lucien	M	Israélite Tunisie		3 ans	25 "	Hématurie Albumine	0	+	56,4	1,19	9,10	2,6		(-)	(+)	D.C.D.
7 - K... Robert	M	Israélite Tunisie	+	enfant	22	Albumine	+	+	46	0,7	7,5	2,3	0		N	
8 - B... Mirrha	F	Israélite Tunisie		4 ans	17	Albumine	0	+	81	0,24	16,9	2,08	+		N	D.C.D. I.R.
9 - MAMOU (87) C...	M	Israélite Tunisie		8 ans	28	Albumine	0	+	49	0,96	16	2,72	+		N	D.C.D. I.R.
10 - CATTAN (23) E... Lina et MERY (104)	F	Israélite Algérie	+	12 ans	30	Oed.	+						+		N	P.B. rectale et rénale (MERY)
11 - WORMS (87) in MAMOU	M	Musulman Algérie		17 ans	22	Oed.	+						0		N	
12 - MAMOU (87) B... Gilbert	M	Israélite Tunisie	+	9 ans	10	Oed.	?	+	41	0,5	11,33	2,5	+	(+)	N	D.C.D. <u>Anato</u>
13 - MILLIEZ (108) Al... P	M	Israélite Algérie	+	5	5	Albumine	0	+					-		N	Ponction biopsie rénale.
14 - BOU... Suz. et MERY (104)	F	Israélite Tunisie	+	17 "	13	Oed.	0	+	73,5		10	2,9	-	(+)	N	Ponction biopsie rein et rectum (MERY)
15 - NA... Lucien	M	Israélite A.F.N.		12 "	8	Albumine	0	+	44,8		5,4		+	(+)	N	Anato
16 - Be... Lucienne	D	Israélite	+	20 "	0 ?	Albumine	+	+	51				+	(+)	N	D.C.D. O
17 - MERY (104) M... V	F	Israélite Maroc	+	3 "	12	Albumine	++						+		N	Ponction biopsie rein
18 - Bev... E	M	Israélite Tunisie		18 "	6	Oed.	+	+	42		13	3	-	ininterp.	N	Ponction biopsie rein rectum
19 - OUC... F	M	Israélite Algérie		7 "	25	Albumine	+						-	(+)	N	
20 - DOU... C	M	Israélite Algérie		9 "	13	Albumine	?	+	27?				+		N	
21 - DORMER et HALE (35)	M	Italien Anglais	+	39 "	18	Albumine	+	+	43				+		N	Ponction biopsie rénale + Anato
22 - LAMY BOUSSER E.... Marie	F	Arménienne	+	7 "	5	Albumine	+	+	75		9	2,3	+	(+)	N	Ponction biopsie hépatique

HELLER (66) sur 36 observations où il relève les âges avec précision, observe que 32 fois les manifestations périodiques surviennent avant 25 ans, et le début apparent de la néphropathie avant 30 ans.

Le tableau montre qu'en dehors de 2 cas, les résultats sont du même ordre.

3°) - De plus, il confirme que :

- l'albuminurie est en règle le premier symptôme
- le syndrome néphrotique est fréquent,
- la tension artérielle est normale sauf dans un cas,
- enfin la totalité des examens anatomiques montre une amylose rénale.

OBSERVATION n° 1

Nous rapportons l'observation d'une malade hospitalisée en Mars 1962 dans le service de notre Maître, le Professeur Agrégé R. WOLFROMM.

Madame Q....., née Sch..., Rachel, 32 ans, israélite, tunisienne, institutrice est née à Paris en 1930, puis a séjournée en Tunisie jusqu'à 1954.

Suivie depuis son enfance par le Docteur BENMUSSA, elle l'est également par le Docteur MAMOU. Elle présente une maladie périodique typique.

1°) Poussées fébriles dès l'âge de 3 ans :

- de type paludéen cédant en 10 à 15 jours

Dès cette époque, une splénomégalie et une hépatomégalie sont notées.

2°) Des phénomènes articulaires :

viennent s'y ajouter à l'âge de six ans, douleur vive avec fluxions touchant essentiellement les genoux et les coudes. Ces arthropathies fébriles se retrouvent alors fréquemment surtout l'été. Parfois n'existent que des poussées fébriles ou des fluxions articulaires sans fièvre.

3°) en 1949

Des crises douloureuses abdominales apparaissent, fébriles, inexpliquées variables dans leur intensité et dans leur fréquence, alternant ou s'associant aux phénomènes précédents.

Parmi ses ANTECEDENTS FAMILIAUX, on relève :

- des accès fébriles chez son père, attribués au paludisme.
- ses grands parents sont morts d'autres affections que rénales. Tous quatre étaient israélites.
- Elle a deux soeurs de 24 et 21 ans. La seconde, un peu "malade" a parfois des malaises vagues.
- Sa fille âgée de 3 ans a une malformation congénitale du rein (rein double)

ANTECEDENTS PERSONNELS :

- En 1939 : intense réaction vaccinale.

Son état général à la suite fut médiocre.

- en 1936 : une scarlatine grave avec angine prolongée
- en 1937 : une cure à la Bourboule entraîne une amélioration durable.

Une seconde cure l'année suivante est sans effet.

- en 1940 : angine prolongée. Les angines seront assez fréquentes ultérieurement.

Une albuminurie à l'état de trace est retrouvée fréquemment vers cette époque, mais par intermittence.

Des épisodes d'arthrite dentaire, contemporaines d'autres poussées articulaires, et de pyorhée alvéolo-dentaire sont signalées.

- en 1956 : à l'âge de 26 ans, elle est enceinte

La grossesse sera très mal supportée :

- dès le début : vomissements qui se poursuivent pendant toute la gestation.
- augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises abdominales, fébriles et articulaires surtout.
- oedèmes, albuminurie hypertension au 7ème mois.
- dérobement brutal des membres inférieurs pouvant entraîner la chute, empêchant tout mouvement, avec crampes musculaires très violentes.
- pas un seul jour de la grossesse où elle se sentit bien, et l'accouchement était très redouté chez cette jeune femme épuisée.
- néanmoins, celui-ci fut normal, donnant naissance à une fille de 2 kg. 600
- en 1957-1958 : les crises se répètent plus violentes et plus fréquentes.
- en 1959 : un souffle systolique est découvert et une arythmie cardiaque. L'électrocardiogramme est normal.
- en 1960 : elle reçoit de la pénicilline qui déclenche une éruption urticarienne.

Au cours de cette évolution :

de NOMBREUX EXAMENS ONT ETE PRATIQUES :

On relève :

- la négativité des épreuves de recherche du paludisme
 - . du Kala-azar
 - . salmonelloses
 - . des "amibes" ont été retrouvées une fois. Nous ignorons si elles ont été considérées comme pathogènes.
- La négativité de la réaction de Waaler Rose (1960)

Par contre : la vitesse de sédimentation :

- . ne fut jamais inférieure à 30 mm la 1ère heure sauf 14 mm en mars 1961
- . le taux des antistreptolysines à 960 U et 720 U (1960)
- . la constatation fréquente d'une :
 - EOSINOPHILIE (4 à 11 %) mais inconstante.

Les traitements reçus

Ont été nombreux et variés et pour la plupart sans effet.

- Dans l'enfance : iodarsenic, vitamines diverses, salicylate qui entraîne des brûlures d'estomac.
- Pendant la grossesse :
 - . régime sans sel, vitamines et Potassium améliorèrent les signes rénaux et les crampes,
 - . un régime excluant les produits réputés allergisants (fraises, oeufs, poissons, chocolat) reste sans effet.
- Récemment :
 - . le CUPROXANE ne donne rien
 - . le CORTANCYL est mal supporté
 - . le PHENYLBUTAZONE améliore les poussées articulaires, déclenche des hémorroïdes, doit être abandonnée.

Sont à retenir comme améliorant les accès :

- . l'ASPIRINE qui fait effet pendant quelques heures.

le mélange HISTAMINE GLOBULINE (HISTAGLOBINE) dont elle a reçu deux séries de trois injections. Améliorée après la lère série, elle a vu disparaître pendant 3 mois tout phénomène pathologique après la seconde.

les VITAMINES C et B 12 qui atténuent la fatigue et semblent empêcher l'apparition de certaines crises. Il existe parfois une sensation de BESOIN de VITAMINE C

FACTEURS DECLENCHANTS

- La fatigue physique :

favorise l'apparition des crises.

De même les modifications climatiques, rôle néfaste surtout des émotions, des ennuis.

Dans l'enfance, la visite d'un de ses oncles déclenchait une crise abdominale.

Ces visites étaient l'occasion de disputes entre son père et cet oncle. La malade pense actuellement qu'il pouvait y avoir une part semi-volontaire dans le déclenchement des crises, celles-ci ayant pour effet d'éloigner l'oncle importun.

- les règles

Les accès depuis un an surviennent sans régularité hormis dans une inconstance bien particulière.

Tous les 2 mois, le 2ème jour des règles, au cours d'un cycle sur deux, se déclenche une crise abdominale stéréotypée.

Sensation de malaise durant quelques heures puis douleur brutale dans l'hypogastre à gauche.

Cette douleur gagne l'abdomen et la région lombaire droite. Il existe une défense abdominale, un ballonnement important, une oligurie. La fièvre est élevée.

La crise dure quelques heures ou plusieurs jours pour disparaître en laissant à la fois une sensation de fatigue et de bien être avec impression d'entrer dans une période réfractaire au cours de laquelle, quelles que soient les conditions extérieures, il ne peut se produire d'accès.

A l'occasion d'une de ces crises, en Janvier 1962, elle voit un gynécologue qui affirme l'intégrité de l'appareil génital.

Son médecin, le Docteur ABRAMOVICZ suspecte une altération rénale et fait pratiquer des examens répétés. En Février, on trouve une hématurie microscopique à 19. 000 à la minute et une altération des fonctions rénales. Elle est hospitalisée pour complément d'examens et recherche d'une amylose rénale.

- Au cours de son hospitalisation : on constate :

- . une légère hépatomégalie
- . une splénomégalie nette
- . un souffle systolique apexien, constant mais variable en durée et en intensité.
- . le REIN gauche est perçu, l'UROGRAPHIE le montrera abaissé, avec un bassinot très étiré, avec ébauche de rein double, sans altération de l'excrétion, sans image de lithias visible.
- . des urographies de profil et des tomographies n'apporteront pas de renseignements supplémentaires.

EXAMENS de LABORATOIRE

1° - Vitesse de sédimentation : 40/70

2° - Numération, formule sanguine :

<u>10 mars</u> :	G. R. : 4. 660. 000	<u>22 mars</u> :	G. R. : 4. 190. 000
			Hb 84 % - V. G. : 1,01
	G. B. : 10. 600		G. B. : 8. 000
	Polynetro : 52		Polynetro : 64
	Eosino : 3		Eosino : 0
			Baso : 1
	Lympho : 44		Petitlympho: 8
	Monocytes : 2		Monocytes : 3
			Moyens mononuclé. 24

3° - Protéinurie : absente

- Culot urinaire

Rares hématies, quelques cellules, absence de cylindres, de germes, de cristaux.

Culture : négative

- Numération des hématies/minute : 2. 000
leucocytes/minute : 7. 800

- Epreuve de Van Slyke

- . 230 % pour un débit de 4, 20 cc
une urée sanguine à 0,30

- Epreuve d'élimination de la P. S. P

- . 30 % après 15 minutes
- . 70 % après 60 minutes

- Epreuve de concentration de Volhardt

. 12 h - 16 h	150 ml	1 026
. 16 h - 20 h	130 ml	1 030
. 20 h - 24 h	105 ml	1 030
. 0 h - 4 h	105 ml	1 026
. 4 h - 8 h	115 ml	1 026
. 8 h - 12 h	118 ml	1 026
12 h	723 ml	

NB : Le 6/2/62 en ville : hématies/minute 19.000

Leucocytes/minute 1.347

P. S. P. : 52 % en 70 minutes

Van Slyke : 58 %

4° - Immunoélectrophorèse

- augmentation des gamma-globulines et de la beta 2 A globuline

augmentation de certaines Alpha 2 globulines interprétées comme des anomalies inflammatoires banales et peu importantes.

5° - Deux ponctions biopsies du rein droit sont pratiquées

a) - lère ponction biopsie :

- . Faite à l'aiguille de Vim Silverman, On retire un fragment comportant 26 glomérules,

- . On a pratiqué 3 colorations :

1/ hématie éosine

2/ réticuline avec Landlaw et Trichrome Masson

3/ P. A. S. (Periodic Acid Schiff)

On fait une seconde biopsie pour faire les colorations de l'amylose qui n'avaient pas été faites la première fois.

b) - Sur la 2ème coupe : on a 10 glomérules

- On pratique les mêmes colorations, plus le :
 - . le rouge congo,
 - . et le violet de Paris

CONCLUSION

- 1°) - Très discrète atteinte glomérulaire qui se manifeste sur certains glomérules par une tendance limitée à l'hypercytose avec prolifération endothéliale et encore plus rarement une prolifération épithéliale.
- 2°) - Les vaisseaux présents sur la coupe sont normaux.
- 3°) - Le tissu interstitiel est normal sans aucune inflammation.
- 4°) - Les tubes sont normaux.
- 5°) - Les colorations de l'amylose en révèlent l'absence totale.

Au total :

L'aspect de la coupe est celui d'une très discrète glomérulite inflammatoire.

EN RESUME

Une jeune femme de 32 ans, israélite tunisienne, a vu s'installer depuis l'âge de trois ans tous les symptômes de la maladie périodique.

Elle a présenté une albuminurie intermittente à l'état de traces depuis plusieurs années et récemment à la suite d'une crise douloureuse lombo-abdominale droite, a été découverte une hématurie microscopique et une légère altération des fonctions rénales.

Ces altérations n'ont pas été retrouvées lors de son hospitalisation au cours de laquelle les examens rénaux ont été pratiquement normaux.

Il existe une malformation congénitale du rein gauche.

La ponction biopsie du rein droit montre une très discrète glomérulite inflammatoire sans amylose.

DISCUSSION DE QUELQUES POINTS DE L'OBSERVATION

I - La gravité de la réaction vaccinale

- Celle-ci fut pratiquée à l'âge de 2 ans
- Or, on sait que la réaction est souvent plus intense lors des vaccinations tardives,
- Ou bien ce fait est à rapprocher de :

II - La gravité de la scarlatine et les angines prolongées

Il existerait une "mauvaise défense" contre les infections.

Or, on sait que l'organisme se défend par la constitution d'une immunité tissulaire ou humorale.

La première, la tissulaire met en jeu les phagocytes (globules blancs et système réticulo-endothélial).

La seconde humorale est réalisée par la production d'anticorps dont l'origine est discutée (tissu lymphoïde, système réticulo-endothélial).

Il y aurait donc un trouble dans la formation, la structure ou la fonction de l'un quelconque de ces facteurs responsables de l'établissement de l'immunité.

SEBAOUN (139) cite comme fréquente la moindre résistance des malades épanaleptiques aux infections.

Ce point paraît confirmé par notre observation.

III - L'allergie

On retrouve à l'interrogatoire :

- une poussée urticarienne après injection de pénicilline (1960.)

La pénicilline avait déjà été prescrite au cours des années précédentes.

- l'éosinophilie : est fréquemment retrouvée souvent peu élevée, mais suffisante pour ne pas être négligée. De nombreux examens de selles n'ont rien montré sinon une seule fois la présence d'"amibes" dont nous ignorons si elles furent considérées comme pathogènes.

L'éosinophilie n'est d'ailleurs ni fréquente; ni caractéristique de l'amibiase.

Il n'existe pas de phénomènes allergiques chez les membres de la famille de cette malade.

MAMOU (87) souligne la rareté de l'éosinophilie dans l'épanalepsie, tout en soulignant les rapports vraisemblables cliniques anatomiques et pathogéniques entre cette maladie et les affections du groupe allergique.

IV - Grossesse

Contrairement aux faits observés par :

- . REIMANN (obs. 10)
- . SIEGAL (obs. 9) et MAMOU (obs. 29)

qui ont vu une rémission complète des crises épanaléptiques au cours de grossesses successives, notre malade au contraire a vu toutes ses manifestations augmenter en fréquence et en intensité tout au long de la gestation.

Insistons sur la survenue récente des crises le 2ème jour des règles un cycle sur deux.

- . SIEGAL n° 9 : crises abdominales rythmées par les règles.
- . SIEGAL n° 7 : dans certains cas à l'occasion des périodes menstruelles.
- . Obs. 22, MAMOU : crises d'abord irrégulières puis survenant régulièrement le 2ème jour des règles.

V - Présence d'une malformation rénale congénitale

- SIEGAL signale l'existence d'un rein double (obs. n° 8)

Notre malade présente une malformation congénitale du rein gauche.

Sa fille âgée de quatre ans a un rein double.

VI - Dérobement des jambes :

LEGER (in SEBAOUN) dans une observation rapporte chez une femme de 35 ans après une fatigue des douleurs apparaissant soudain aux mollets entraînant un gonflement et un durcissement musculaire douloureux, avec difficulté à la marche et une sensation de dérobement des jambes.

Notre malade a présenté des crampes très douloureuses des membres inférieurs avec dérobement des jambes.

VII - Souffle systolique :

Dans un cas de CAMATTE (21), un souffle systolique apexien est perçu au décours d'une crise articulaire. Ce souffle est retrouvé pendant dix mois et disparaît par la suite.

Chez une malade de BENHAMOU (8) existait un souffle systolique au niveau de la partie moyenne de la région précordiale, la biopsie musculaire montre l'existence d'une périartérite noueuse.

MONNET (110) trouve un taux très élevé d'antistreptokinases.

Chez un malade de SIGUIER, LUTEMBACHER et YACOEL (152) observent un souffle systolique cardiaque. Cinq ans plus tard, le coeur était normal.

Notre malade présente un souffle systolique constant, mais variable, probablement non organique.

L'existence d'angines prolongées, les poussées articulaires, ce souffle cardiaque, le taux d'antistreptolysines à 960 U. et 720 U. en 1960 et 1961, tout cela présente des caractères communs avec la maladie de BOUILLAUD.

Ce rapprochement a été fait par MAMOU (87).

On peut affirmer, sans que ce facteur explique tous les symptômes, qu'il existe chez notre malade une sensibilisation au streptocoque :

- . scarlatine dans l'enfance,
- . angines répétées,
- . antistreptolysines élevées,
- . glomérulite : le streptocoque a peut-être joué un rôle dans son apparition.

Quelle est en effet la nature de la néphropathie et quelle est son étiologie :

- . une albuminurie transitoire se manifeste depuis quelques années,
- . récemment ont été constatés :
 - a) - une hématurie microscopique (19. 000 à la minute)
 - b) - un fléchissement des épreuves fonctionnelles rénales.
- . peu après au cours de l'hospitalisation :
 - l'hématurie n'était plus que de 2. 000 hématies à la minute.
 - les épreuves fonctionnelles normales.

On peut penser qu'il s'agit d'une poussée de glomérulo-néphrite passagère sur le fond de glomérulite inflammatoire découvert à la ponction biopsie rénale.

Les examens ont été pratiqués un mois après la crise douloureuse abdominolombaire.

Nous ne pouvons affirmer qu'il existe un rapport direct entre les crises abdominales épanéptiques la poussée hématurique et l'insuffisance rénale.

Quant aux anomalies rénales au cours de la grossesse, nous ne pouvons savoir :

- s'il s'agit là encore d'une poussée de glomérulonéphrite sur un rein antérieurement lésé,
- ou d'une "néphropathie gravidique" sur un rein antérieurement sain,

Quant à l'étiologie de cette néphropathie :

S'agit-il d'une "néphrite allergique" mettant en jeu un allergène quelconque. Encore faudrait-il mettre en évidence un facteur déclenchant précis. Il est plus probable, qu'il faille faire jouer ici un rôle au streptocoque et à sa toxine.

- Est-ce celui de la scarlatine de l'enfance tout d'abord ?
- Est-ce celui des angines répétées ?

Et dans le cadre de la maladie périodique, il peut s'agit :

- soit d'une coïncidence,
- soit d'une plus grande facilité chez ces malades à se sensibiliser à la toxine streptococcique.

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une glomérulite au cours de la maladie périodique, en l'absence certaine d'une amylose paraît intéressante à souligner.

OBSERVATION n° 2

Nous rapportons brièvement une observation que le Docteur MAMOU a bien voulu nous confier, et dont il a déjà publié les grandes lignes à propos des troubles du métabolisme des androgènes.

Il s'agit d'une malade du Docteur SIEGAL, de New-York : le Docteur I... , de Buenos Aires, israelite d'origine espagnole âgé de 42 ans.

Depuis l'âge de 16 ans, ce sujet présente tous les symptômes de la maladie périodique : poussées fébriles, crises abdominales, crises articulaires.

En 1960, il présente des signes d'atteinte rénale :

- . protéinurie à 3 grammes,
- . urée normale

Nous ignorons s'il existe ou non un syndrome néphrotique. Nous ne connaissons que le résultat du cholestérol sanguin : 2,90 g - la vitesse de sédimentation est à 25 à la première heure.

Une épreuve du rouge congo et une ponction biopsie rénale pratiquées à New York ont montré l'existence d'une amylose rénale.

- Antécédents

- . une soeur est décédée à 22 ans de maladie périodique avec insuffisance rénale.
- . trois enfants bien portants.

En 1960, outre l'amylose, les crises fébriles et abdominales persistaient, améliorées par l'aspirine et la prédnisone. Mais ces médications, si elles écourtaient les crises n'empêchaient pas les rechutes qui devenaient plus fréquentes.

Nous citerons les examens pratiqués chez ce malade par le Docteur MAMOU qui lui servirent à confirmer les troubles du métabolisme des androgènes.

- . 17 C. S. urinaires en dehors d'une crise: 4, 62 mg.
- . 17 C. S. urinaires au moment d'une crise: 6 mg.

Pendant une crise fébrile :

- . étiocholanolone urinaire : 1,16
- . androstérone urinaire : 0,39

Pendant une deuxième crise fébrile :

. étiocholanolone urinaire : 0,60

. androstérone urinaire : 0,48

En dehors d'une crise fébrile :

. étiocholanolone urinaire : 0,17

. androstérone urinaire : 0,60

Cette observation pour brève qu'elle soit présente les caractères majeurs de :

L'épanalepsie avec atteinte rénale

- facteur racial

- facteur familial

- amylose rénale prouvée histologiquement

- le peu d'action des thérapeutiques.

Elle ne fait que s'ajouter aux nombreuses observations d'amylose rénale au cours de la maladie périodique et trouve ici sa place comme forme typique de l'affection.

OBSERVATION n° 3

£ Nous rapportons ici une observation très détaillée "d'amylose apparemment primitive", dont la première partie a fait l'objet de la thèse de notre collègue BERREBI en 1953.

Monsieur le Professeur LAMY nous a fait l'honneur de nous autoriser à la reprendre et à la discuter.

La seconde partie est la suite de l'histoire de cette malade hospitalisée deux ans plus tard en 1955 dans le service de Monsieur le Professeur BOUSSER, qui avait évoqué le diagnostic de maladie périodique sans conclure.

Nous remercions Monsieur le Professeur BOUSSER qui nous a autorisé à reproduire cette observation. Nous pensons pouvoir affirmer dans ce cas la maladie périodique.

Nous avons nous-mêmes souligné certains passages de l'observation que nous reprendrons dans la discussion.

1ère PARTIE DE L'OBSERVATION

"OBSERVATION de la thèse de BERREBI"

- Marie E. . . , âgée de 20 ans et demi est envoyée par son médecin, dans le service du Professeur LAMY, avec le diagnostic possible de "nanisme rénal".
- Dans ses antécédents familiaux, on ne relève rien de particulier. Ses parents sont petits de taille mais en bonne santé. Elle a un frère de 17 ans, de taille moyenne (1 m 65) et qui se porte bien.
- Ses antécédents personnels sont par contre très intéressants à connaître, car ils se confondent avec l'histoire de la maladie.

Dès sa petite enfance, en effet, se sont succédés chez elle, des manifestations respiratoires étiquetées "bronchites" sur lesquelles malheureusement nous n'avons pas de précision. C'est pour une de ces "bronchites" que vers l'âge de 7 ans, elle est hospitalisée à Trousseau. On porte là le diagnostic d'épisode tuberculeux initial et on envoie la fillette au préventorium de Brevannes.

- Son séjour à Brevannes :

- 1) - Elle contracte une vulvite gonococcique que l'on traite par les sulfamides et des lavages à l'acide citrique.

Cette vulvite guérit très bien. L'écoulement cesse et un prélèvement effectué un mois après ne montre plus de germes.

- 2°) - Elle fait à plusieurs reprises pendant presque un an des épisodes fébriles, durant 3 à 4 jours et assez rapprochés, caractérisés par des clochers thermiques presque quotidiens à 38°, 38°5, ou 39° et accompagnés de troubles digestifs sur lesquels, ici, encore, nous n'avons pas de renseignements précis : tout au plus sait-on qu'ils étaient traités avec plus ou moins de succès par des laxatifs et des désinfectants intestinaux (uroformine, calomel).
- 3°) - La cuti-réaction à la tuberculine était positive. Les examens radiographiques répétés à intervalles réguliers révélaient à droite une opacité sous hilaire d'aspect pinceauté, allant jusqu'au diaphragme et atteignant même celui ci, à gauche une banale accentuation des travées bronchiques.

Les examens et les cultures du liquide gastrique n'ont jamais montré de bacilles de Koch.

A la sortie de Brevannes, 22 mois plus tard, l'état général était excellent, les troubles digestifs avaient disparu, la température était redevenue normale depuis 6 mois. L'enfant avait grandi et pris du poids. Il faut noter qu'elle n'avait jamais eu d'albumine dans les urines et que son foie et sa rate étaient de volume normal.

Pendant les 4 années qui suivirent, il ne se passera rien de spécial, si ce n'est que de temps à autre l'enfant souffrait de crises douloureuses abdominales.

En février 1944 (elle avait alors 12 ans) elle fait une nouvelle crise douloureuse abdominale plus violente, localisée à la fosse iliaque droite, accompagnée de céphalées, de vomissements, et pour laquelle elle est hospitalisée aux Enfants Malades dans le service du Professeur DEBRE. Cette crise n'a qu'une durée éphémère, et cesse le lendemain. Mais l'examen systématique des urines révèle pour la première fois l'existence d'une albuminurie importante qui va osciller durant son séjour entre 2 et 10 grammes par jour. On fait des examens complémentaires à la recherche d'une néphropathie.

Le culot urinaire, par deux fois ne montre rien de pathologique.

- l'urée sanguine est à 0 g22 par litre

- La tension artérielle est normale à 12,5 - 8 cm de mercure.
- Le fond d'oeil est normal.
- Mais les dosages des protides et des lipides du sang donnent les chiffres suivants :
- . Protides : 75 g. par litre dont 30 g. de sérine et 45 g. de globulines, ce qui donne un

$$\text{rapport } \frac{\text{sérum}}{\text{globuline}} = 0,66$$
- . Lipides : 9 grammes.

- le cholestérol est à 2,30 gr. par litre

A cause des perturbations humorales et de l'albuminurie massive, on soulève le diagnostic de néphrose lipoïdique sèche.

L'enfant quitte à ce moment l'hôpital sur la demande de ses parents. Elle est suivie quelque temps encore puis cesse de fréquenter la consultation.

Elle revient en mars 1946, pour les même symptômes qui l'avaient amenée deux ans auparavant. Ces mêmes troubles s'étaient d'ailleurs fréquemment reproduits durant ce laps de temps, au cours duquel elle avait eu en plus une fois ou deux des oedèmes des membres inférieurs rouges, douloureux, fugaces, accompagnés quelque fois de douleur dans le rachis et la région lombaire.

Lorsqu'on l'a examinée à ce moment-là, elle avait un peu d'oedème des chevilles, mais surtout une rate nettement palpable, un diagramme avait montré un pôle inférieur atteignant presque la crête iliaque. De plus, le foie était très augmenté de volume en particulier dans son lobe gauche, il était douloureux.

Les examens de laboratoire montraient :

- une albuminurie à 10 grammes par jour
- un culot urinaire contenant quelques hématies et leucocytes.
- la présence de corpuscules biréfringents dans les urines (qu'on ne retrouvera plus par la suite).
- une azotémie à 0,25 g. par litre
- les protides totaux à 49 g 23 par litre dont 22,33 de sérine et 26,90 de globulines (rapport : 0,83)
- les lipides du sang : 10 g. 50 par litre.

- le cholestérol : 2 g,30 par litre.

Durant ce deuxième séjour aux Enfants Malades, deux incidents sont à noter :

- . l'enfant fait une angine que l'on traite par précaution comme une diphtérie. On ne trouve pas de bacille de Loeffler dans le prélèvement, mais le traitement provoque une éruption sérique.
- . une huitaine de jours plus tard, l'enfant se plaint de violentes douleurs articulaires qui cèdent rapidement au salicylate de soude.

Au total un syndrome humoral de néphrose avec albuminurie et cliniquement de léger oedèmes transitoires et une hépatosplénomégalie.

On fait alors une épreuve au rouge congo, elle se montre franchement positive avec un indice de fixation de 100 %. On conclut qu'il s'agit vraisemblablement d'une maladie amyloïde et on se propose de confirmer le diagnostic par une ponction biopsie du foie.

L'étiologie de cette amylose demeure mystérieuse, on demande aussi de faire des radiographies du squelette, du thorax, à la recherche d'une cause cachée.

Mais la malade quitte l'hôpital sans qu'on ait pu, ici encore pratiquer les examens. Les choses en restèrent là, elle ne fut plus revue pendant 6 ans.

C'est au bout de ces 6 années qu'elle est envoyée par son Médecin dans le service du Professeur LAMY. Elle a alors 20 ans.

Si nous résumons son histoire, il s'agit d'une jeune fille qui a souffert pendant des années de crises douloureuses abdominales accompagnées de céphalées et de vomissements et chez laquelle, à l'occasion d'une de ces crises, on a découvert une albuminurie importante.

Les examens successifs ont mis en évidence par la suite l'existence d'une hépatosplénomégalie, des perturbations portant sur les protéides et les lipides et une épreuve du rouge congo positive. Il restait donc à confirmer le diagnostic d'amylose par une ponction biopsie du foie, et à trouver une étiologie à cette amylose.

EXAMEN

Lorsqu'on l'examine, on remarque sa petite taille : elle ne mesure que 1 m 45 et pèse 37 kg. 800. Elle signale qu'elle

n'a pas grandi depuis l'âge de 12 ans. Elle est cependant bien proportionnée. Mais on est frappé par le faible développement des glandes mammaires. Elle a des poils pubiens de type gynôïde et des poils axillaires. Elle n'a jamais eu, dit-elle, de règles spontanées, mais on arrivait à provoquer une menstruation chaque fois qu'on la soumettait à un traitement folliculo-lutéinique.

Son état général est satisfaisant. Elle est apyrétique. Sa tension artérielle est de 13-9 cm de mercure.

Elle n'a pas d'oedème.

Par contre, son foie est gros, dur, non douloureux. Il mesure 18 cm sur la ligne mamelonnaire. Son bord inférieur est lisse et tranchant.

On ne retrouve pas la splénomégalie. Il n'y a pas d'ascite. Les examens de laboratoire répétés donnent les résultats suivants :

- . albuminurie oscillant entre 2 et 8 g par jour
- . volume urinaire variant entre 1.000 et 1.500 cc par jour (montant parfois à 2.000 cc)
- . les protides totaux : 83 g. 6 par litre, puis 86 g : la séri-
ne 34, 4 g puis 38 g. Les globulines 49 g 2, puis 48 g.
dont un rapport 0,72 puis 0,79

Ceci est vérifié par l'électrophorèse qui montre une nette diminution de l'albuminurie et une augmentation des de globulines, les globulines étant normales.

- . lipides : 8 g 10 par litre puis 8 g 50
- . cholestérol : 3 g puis 3 g 46

On retrouve en somme des résultats semblables à ceux obtenus 6 ans auparavant.

L'exploration fonctionnelle des reins montre de grosses perturbations, en effet :

- . l'épreuve de l'eau révèle un mauvais pouvoir de concentration puisque la densité maximum atteint 1 015 seulement au lieu de 1 025 ou 1 030.
- . l'épreuve de Van Slyke donne :
 - une clearance maximum de 28 cc/minute au lieu de 70.
 - une clearance standard : 13 cc/minute au lieu de 54
 - le taux d'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est de 3 % au bout de 70 minutes.

En outre : la numération dans les urines des éléments figurés du sang (technique de Hamburger) donne des chiffres anormaux :

- 10 800 leucocytes + cellules
- 28.000 hématies

140

Des dosages faits dans le sang donnent :

- une azotémie à 0,60 puis 0,75 g
- un chlore globulaire à 2,48
- un chlore plasmatique à 4 g 10
- donc un rapport à 0,58
- la réserve alcaline est abaissée à 38 vol.
- le calcium sanguin à 90 mg par litre
- le phosphore à 42 mg

Il existe donc une néphrite chronique certaine.

Les tests d'exploration de la fonction hépatique sont par contre sensiblement normaux :

- . le taux de prothrombine est de 75 %
- . la bilirubine directe : 1 unité, soit 4 mg°/°.
- . la bilirubine indirecte : 1/2 unité soit 2 mg °/°.
- . cholestérol total : 3 g 21 par litre
- . cholestérol estérifié : 2 g 04

donc un rapport à 0,63 normal

- . le thymol test : 8 unités Vernes puis 5 unités
- . le test de Hanger : 0 puis 0
- . les épreuves d'hyperglycémie alimentaire et **adrénalinique** sont normales.

On fait un dosage des gonadostimulines urinaires qui a montré une élimination normale (entre 5 et 25 unités souris) Il en est de même des 17 cétostéroïdes urinaires (7 mg 5 par 24 h.)

On refait une épreuve du Rouge Congo qui est encore positive (disparition totale du colorant dans l'échantillon en 4 minutes)

Enfin, voici le résultat de la ponction biopsie du foie :

- l'examen histologique montre un fragment hépatique dont l'architecture est conservée. L'examen a un fort grossis-

sement montre qu'il existe, entre les cellules hépatiques un dépôt de substance subtile faiblement éosinophile et safranophile, ayant les caractères microscopiques grossiers de la substance amyloïde. Elle est rouge après coloration par le rouge congo et donne une coloration rougeâtre avec le violet de gentiane. D'autre part, elle est Hotchkiss négative. Les cellules hépatiques paraissent dans les limites de la normale. Leur charge glycogénique est normale. Le système Kupferien est difficilement visible. Il n'existe aucune formation inflammatoire, aucun processus cirrhotique.

Conclusion : Amylose hépatique

Le diagnostic de maladie amyloïde était donc sur. Il res-
tait à en déceler la cause. L'enquête poussée dans ce sens
n'a rien révélé.

Il n'existe en effet aucune trace de suppuration apparente.

Les images thoraciques répétées se sont montrées normales, à part quelques calcifications juxtahilaires, la cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Il n'y a aucun signe clinique ou radiologique en faveur d'une polyarthrite chronique.

Il n'y a pas de suppuration de l'arbre urinaire comme en témoignent les examens des urines.

La pyélographie d'autre part montre des images normales.

A noter cependant :

une anémie hypochrome légère mais nette avec :

- 3. 300. 000 à 4. 00. 000 de G. R.

- un taux d'Hb à 55 ou 60 %

- une V. G. de 0,81 à 0,74

mais surtout une leucocytose élevée et progressivement croissante : 8. 800 en 1944

12. 000 puis 19. 000 en 1946 (coincidunt alors
avec les clochers thermiques inexpliqués)

16. 000 puis 19. 000 en 1952

Ceci avec une polynucléose neutrophile allant de 73 à 83 %

On n'a jamais pu expliquer les anomalies de l'hémogramme.

En résumé, il s'agit d'une amylose viscérale, localisée
surtout au foie et au reins évoluant depuis près de 9 ans et
pour laquelle on n'a pas pu trouver d'étiologie.

LES CONCLUSIONS DE LA THESE DE BERRIBI étaient les SUIVANTES :

Conclusions :

L'observation relate le cas d'une maladie amyloïde survenue chez une enfant de 12 ans et caractérisée essentiellement par :

- . hépatosplénomégalie sans signe d'insuffisance hépatique
- . une amylose rénale qui a abouti finalement à l'insuffisance rénale.

Le diagnostic de l'affection a été confirmé par :

- . Rouge Congo
- . Ponction biopsie du foie

L'intérêt de cette observation réside dans les trois points particuliers suivants :

1°) Il existe un nanisme avec un développement des C. S. S.

Il est difficile cependant de parler d'infantilisme.

En effet d'une part le taux des gonadostérones urinaires est normal, d'autre part des menstruations ont pu être artificiellement provoquées grâce à un traitement associant folliculine et lutéine.

Nous n'avons retrouvé que deux cas analogues dans la littérature.

La question se pose de savoir s'il faut mettre le nanisme sur le compte de l'atteinte rénale, il est difficile d'y répondre, étant donné que le développement satural s'est arrêté alors qu'il n'existait pour tout signe rénal qu'une albuminurie modérée.

La surcharge du foie par la substance amyloïde a-t-elle joué un rôle dans la genèse de ce nanisme qui serait alors comparable à celui qu'on observe dans d'autres surcharges hépatiques telles que les polycories.

Ou bien faut-il considérer ce nanisme que comme le retentissement sur la taille de cette affection chronique qui est la maladie amyloïde.

2°) La longue évolution mérite également d'être remarquée. L'amylose chez notre malade évolue depuis 9 ans. Ceci contraste avec les survies habituellement observées qui n'excèdent pas le plus souvent quatre années.

3°) L'absence d'étiologie enfin souligne :

Les amyloses primitives bien que rares sont décrites chez l'adulte. Chez l'enfant nous n'avons retrouvé qu'un seul cas publié dans la littérature.

Dans notre observation bien que les examens répétés à la recherche d'une étiologie possible se soient révélés infructueuse l'existence d'une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile persistante ne nous autorise pas à affirmer le caractère primitif de cette amylose.

Voici la Seconde partie de cette observation :

La malade entre dans le service de Monsieur le Docteur BOUSER en 1955. Elle est alors âgée de 23 ans.

L'histoire de la maladie est dominée par :

. un infantilisme :

- le poids et la taille y sont étudiés années par années pour atteindre en septembre 1952, à l'âge de 20 ans 1 m 45 et 37 kg. 700
- une amylose (dont l'évolution détaillée dans la première partie est ici résumée)

Dans l'étude des antécédents, on souligne l'existence :

- . d'une tachycardie depuis 19 ans
- . d'une anémie avec hyperleucocytose de 12 à 19.000
- . de crises douloureuses abdominales avec fièvre, myalgie sans phénomènes articulaires.
- . de poussées fébriles inexpliquées avec splénomégalie observée au cours de l'une d'elles.
- . de l'absence de menstruations spontanées et de caractères sexuels secondaires.
- . On retrouve de plus :
 - le 6 mai 1946, une angine rouge ou un prélèvement montre des fusospires.

Les injections de pénicilline sont suivies au 5ème jour d'une éruption urticarienne.

Nous avons recopié la suite de l'observation :

- . examens à l'entrée : taille : 1 m 415
poids : 34; 500 kg

1 - Morphologie

- nanisme portant surtout sur le tronc avec cou court épaules carrées,
sans ptérygium coli

Membres longs et grêles avec hypotrophie musculaire.

En position debout les bras pendant le long du corps les mains atteignent la mi-hauteur des cuisses.

- infantilisme : seins plats
mais pilosité axillaire, pubienne
un peu développée ainsi que sur les
régions malaires.

Pigmentation en rapport avec l'origine ethnique.

Pas de séquelle de rachitisme.

2 - Cavité buccale :

- denture normale,
- pas de macroglossie,
- épiglote nettement visible

3 - Abdomen :

- Foie : très augmenté en volume
 - . haut de 21 cm sur la ligne mamelonnaire,
 - . bord supérieur abaissé dans le 9^e espace
 - . bord inférieur atteignant la fosse iliaque droite
 - . l'hypertrophie domine sur le lobe droit,
 - . indolore, ferme, peu mobile, non systolique.

- Rate : augmenté en volume

- . 10 cm de haut sur la ligne mamelonnaire
- . ferme, lisse, indolore.

- Fosses lombaires :

- . pas de gros rein perçu - indolores.

4 - Aires ganglionnaires : libres

5 - Appareil cardio-vasculaire :

- Pouls 70 - irrégulier

- T.A. 10, 5 - 6

- Auscultation :

- . à la pointe du coeur, extra systoles couplées,

souffle systolique discret sans irradiation, bruits normaux.

- Radiographie : cliché frontal

- . grosse masse cardio-vasculaire
- . bord gauche : arc inférieur G. convexe, pointe plongeante très arrondie.
 - arc moyen G. convexe
 - arc supérieur G. petit
- . bord droit :
 - arc inférieur débordant nettement
 - arc supérieur est flanquée d'une opacité verticale rectiligne de 1,5 cm de large.

Comparé à un cliché de 13.7.1946.

- Ce dernier ne montre pas de saillie de l'arc moyen gauche,
- mais déjà un arc inférieur gauche très convexe
- un débord droit,
- une opacité hilare supérieure droite.

- En radioscopie

Pas d'hypertrophie ni de battement des artères pulmonaires.

- E.C.G.

- axe normal à - 40°
- $T_I < T_3$
- extra-systoles couplées nodales

6 - Appareil respiratoire:

- pas de cyanose
- les deux bases sont peu sonores et respirent moins
- Radiographie et scopie :
 - . transparence pulmonaire normale
 - . coupes surélevées peu mobiles
 - . culs-de sacs libres.

7 - Système nerveux : R.A.S.

- psychisme : puéril mais normal

8 - Absence d'oedème - diurèse normale

- Examens de laboratoire

Urines : absence de sucre,
albuminurie : 7,25 g. au tube d'Esbach

Urée sanguine : 1 g.25

Crase sanguine : temps de coagulation 5 minutes
temps de saignement : 4 minutes
signe du lacet : négatif.

Formule sanguine :

17.3.55 : G.R. 2.360.000 V.G. 0,78 Hb : 36

G.B. 22.000	P.N.	88
	E.	1
	B.	1
	Lympho	4
	Mono.	1
	Métamyélo.	1
	Mononucl.	2
	Erythrobl.	2

28.3.55 : G.R. 2.090.000 V.G. 0,78 Hb : 31,5

G.B. 22.600	P.N.	88
	E.	0
	B.	1
	Lympho	5
	Mono.	6
	Erythrobl.	1

Culot urinaire :

Cristaux d'urates, cellules épithéliales, très légère leucocytose, quelques hématies.

Protides totaux : 70 g

sérine : 37 g Rapport S.G = 1,12

globulines : 33 g

19.3.55 Recherche de corps biréfringents et d'albumose de Bence-Jones dans les urines : négatives

22.3.55 Urée urinaire : 7 g.1

Chlorures urinaires: 2,35 g/l soit 2,58 g/24 h.

ClNa Urinaire : 3 g 8/l. soit 4,25 g/24 h.

Phosphore sanguin : 46 mg/l

Electrophorèse : Elevation des Alpha₂ globulines,
les gamma globulines: sont normales.

23.3.55 Dosage des 17 cétostéroïdes urinaires : 6,3 mg/24 h.

Détermination de l'activité gonadotrope (dosage de F.S.H.) volume des urines en 24 h : 1.9000 cc

Activité gonadotrope au litre : inférieure à 5 unités souris.

L'élimination de F.S.H. par 24 heures est inférieure à 9,5 U.S.

Etude immunohématologique (C.N.T.S. Dr. J. DAUSSET)

- groupe sanguin 2 - Rhésus négatif.

1 - Anticorps antihématies

- . isoagglutinines (agglutinines irrégulières)
- . panagglutinines

- chaudes, agglutinines complètes,
agglutinines incomplètes

- tests globulaires :

- ? test de Coombs direct : négatif
- . autoagglutinines en sérum albumineux :
négatif
- . trypsine ou papaïne directe : négatif.

- tests sériques :

- . test de Coombs : négatif
- . isoagglutination en sérum albumine,
trypsine ou papaïne indirecte : négatif.

- froides agglutinines complètes + 1/2
agglutinines incomplètes

- . hémolysines chaudes
froides
diphasiques (test de Donald Landsteiner)

2 - Anticorps antileucocytes :

- . leucoagglutinines : négatives

3 - Anticorps antiplaquettes :

- . thrombocytoagglutinines : négatives
- . test de Coombs plaquettaire
- . test de Kissmeyer Nielsen

Conclusion : examen normal

Examens complémentaires :

- F.O.D. : papilles à bords nets
vaisseaux normaux
macula : fovea normale
périphérie : aspect de dégénérescence choroïdienne
- F.O.G. : papille à bords nets
vaisseaux normaux
macula normale
- champs visuels : normaux
- O.R.L.
 - . taches vasculaires fragiles : galvano-cautérisation
- Cardiologie : Dr. NEGRETTE
 - . dédoublement du 2^e bruit
 - . souffle systolique apexion d'insuffisance mitrale fonctionnelle.
 - . hypertrophie ventriculaire gauche à l'électro, donc signes de défaillance myocardique.

Nous rapportons les conclusions qui avaient été portées à la fin de l'hospitalisation :

"Il s'agit donc d'une jeune fille de 23 ans qui présente :

- 1°) - un infantilisme avec aménorrhée primaire, absence complète de caractères sexuels secondaires à l'exception d'une pilosité axillaire.
- un considérable retard statural et pondéral s'accompagnant d'une amyotrophie importante; radiologiquement l'ossification est normale, les cartilages sont soudés.
- un psychisme infantile
- l'origine hypophysaire de ces troubles déjà évoquée par la clinique semble affirmée par l'existence d'un chiffre non élevé de F.S.H. (dosages effectués chez le Docteur Lamy et nouveaux dosages effectués ici).

La date exacte du début de ces troubles est difficile à préciser. Il semble qu'ils remontent à l'âge de 10 à 12 ans et qu'il s'agisse de troubles acquis apparus seulement dans le cours de la seconde enfance.

2°) - Une amylose viscérale :

- touchant le foie, la rate, les reins, avec la particularité de ne pas s'accompagner d'œdèmes.

Cette amylose confirmée biologiquement a fait suite à une période d'albuminurie isolée, puis accompagnée d'un syndrome néphrotique avant l'apparition de l'amylose proprement dite. Elle semble être apparue en même temps que les troubles du développement.

De l'amylose rénale dépend actuellement le pronostic. Elle est en effet actuellement compliquée secondairement d'un syndrome de rétention azotée important. C'est lui qui tient sous sa dépendance l'anémie grave, la petite tendance hémorragique, la fatigue myocardique. Il semble que de ce fait, le pronostic soit très réservé et ceci dans un proche avenir.

3°) - Peut-on retrouver une cause à ces différents syndromes, les relier entre eux :

- 1 - l'insuffisance hypophysaire : peut-être la conséquence de la carence alimentaire très sérieuse à laquelle l'enfant était soumise durant sa jeunesse.
- . peut être en rapport avec la déperdition protidique représentée par la fuite urinaire protéique importante.
- . pourrait enfin être la traduction d'une amylose antihypophysaire.

2 - L'amylose qui a une répartition viscérale du type secondaire n'en a cependant aucune cause :

- . ni suppuration
- . ni polyarthrite
- . ni bacillose au long cours

; Aucune cause classique n'est retrouvée.

Peut-être faut-il soulever l'hypothèse d'une cause

"récemment invoquée d'amylose rénale : la MALADIE PERIODIQUE."

Cette jeune fille est arménienne :

- a eu plusieurs fois des crises abdominales douloureuses et fébriles ayant nécessité l'admission d'urgence dans un service hospitalier et ayant évolué rapidement et spontanément vers la résolution.

- a eu des crises fébriles transitoires et isolées inexpliquées.
- pas de crises articulaires
- pas d'accidents familiaux.

L'apparition successive dans le temps d'une albuminurie, d'un syndrome néphrotique biologique puis de l'infiltration viscérale amyloïde se rapproche des cas récemment publiés de maladies périodiques à forme amylogène.

L'hypothèse mérite d'être soulevée

Durant son séjour dans le service :

- aucun traitement particulier entrepris (la malade a refusé les transfusions)
- les examens confirment les résultats des enfants malades.

et on laisse la jeune fille partir dans sa famille".

Troisième partie de l'observation

Le médecin traitant de cette malade, le Dr. BONFILS nous a dit qu'elle était morte peu après sa sortie de l'hôpital dans un tableau où dominaient les troubles cardiaques. Il croit se rappeler avoir soigné peu après le frère de cette jeune fille pour une albuminurie après une angine.

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

I - Il s'agit d'une maladie périodique :

a) La lecture de la première partie de l'observation nous avait fourni tous les éléments pour poser le diagnostic de maladie périodique :

- crises douloureuses abdominales
- crises fébriles inexpliquées
- crises articulaires au cours d'une hospitalisation
- leucocytose inexpliquée plus marquée au moment des crises.
- amylose

Nous n'avions d'abord que les initiales de la jeune malade mais l'examen du dossier nous apportait un autre maillon

- la race arménienne.

b) un chaînon manquait à la seconde partie de l'observation : l'existence des crises articulaires. Celles-ci s'étaient littéralement "perdues en route". Le résumé de la première partie de l'observation transmis d'un service à l'autre ne mentionnait pas l'épisode articulaire jugé sans doute accessoire, et considéré comme un phénomène intercurrent, lié à l'angine qui le précédait de quelques jours et sans rapport avec le reste de l'affection. A ce propos, nous ferons trois observations :

- 1 - La précision d'une angine évoque là encore comme dans notre première observation le rôle possible du streptocoque.
- 2 - La seconde c'est que l'on sait depuis que le syndrome articulaire est inconstant (MAMOU (87) et SIGUIER (154) le voit manquer dans près de 50 % des cas.
- 3 - La troisième remarque est qu'il nous a paru préférable de rapporter nos observations avec tous les détails que nous connaissions et non d'en faire un résumé.

C'est ainsi que cela permet de noter :

- l'existence d'une crise urticarienne : après injection de Pénicilline pour une angine à furospirille.
- l'existence d'un accident sérique après sérothérapie antidiphtérique : dont on sait (PASTEUR - VAL-LERY - RADOT (117) qu'il survient presque toujours chez des sujets ayant présenté des accidents allergiques.
- Ces faits confirment la fréquence des manifestations certainement allergiques au cours de la maladie périodique.
- Notons également ici l'absence d'éosinophilie que MANOU signale comme peu fréquente au cours de l'épanalepsie.

II - Les manifestations cardiaques

Nous ne ferons que rappeler les cas de SIGUIER et de MAMOU que nous avons rapportés à l'occasion de notre première observation.

Ici une étiologie peut être envisagée : l'amylose cardiaque (thèse de GOFSTEIN)

III - Le nanisme

MAMOU (87) dit "A la longue, cependant, on peut observer quelques conséquences de l'épanalepsie sur la croissance et sur l'état général".

LANGE et ZANZOURI (179) rapportent un cas familial qui en est une belle démonstration, les malades épanaleptiques se développant beaucoup moins bien que les frères et soeurs qui ne sont pas atteints par la maladie.

Néanmoins dans cette observation :

- le retard staturopondéral est très marqué.
- il existe un trouble génital, absence de règles spontanées.
- les caractères sexuels secondaires sont pratiquement absents.
- l'insuffisance de F.S.H. montre qu'il existe une participation hypophysaire et l'on doit reprendre les hypothèses de BOUSSER pour tenter de l'expliquer :
- perte protidique importante ?
- amylose hypophysaire ?

oOo

RAPPEL DE QUELQUES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Depuis que la maladie a été isolée plusieurs auteurs lui ont rattaché d'anciennes observations d'amylose qui étaient apparûes comme primitives.

Telle cette observation de PORTIER et VOLLENVEIDER (125) de syndrome néphrotique chez un israélite algérien qui présentait en outre crises douloureuses abdominales et crises fébriles pseudopalustres.

Telle cette néphrose lipofidique suivie par MAMOU et PORGE (88) survenue après un an d'accès fébriles intermittents.

Telle surtout la première observation publiée par MAMOU où l'amylose fut vérifiée anatomiquement.

Cette observation qui figure dans la thèse de NAFFAH (112) dans une publication de MILLIEZ (108) est rapportée également dans la thèse d'ARNARDI (4)

ARNARDI rapporte en outre quatre autres cas d'amylose qu'il pense avec PASTEUR VALLERY RADOT et MILLIEZ devoir rattacher à la maladie périodique.

Et la lecture de thèses consacrées à l'amylose primitive de l'enfant permet de rapprocher plusieurs de ces observations de la maladie périodique.

Observation de CAUSSADE et NEIMANN (25) d'un "Nord Africain" de 7 ans qui est atteint d'une amylose avec crises diarrhéiques fébriles et exanthème.

PERLA et GROSS (122) rapportent un cas d'amylose chez une jeune fille de 16 ans avec absence de puberté, et chez laquelle on retrouve la notion de douleurs articulaires.

DAMBLON (31) dans sa thèse raconte l'histoire d'un jeune homme de 22 ans atteint d'amylose rénale avec hypotrophie retard staturopondéral et infantilisme. L'étude des antécédents met en évidence des crises douloureuses articulaires.

Les deux dernières observations, où le facteur ethnique n'est pas précisé nous semblent en raison des troubles endocriniens d'une part, mais aussi des crises douloureuses articulaires, intéressants à rapprocher de notre observation.

Il apparaît comme certain que nombre d'amyloses primitives sont des maladies périodiques. Il apparaît comme non moins

certain que comme le soulignait MAMOU en 1956 (87), avec un véritable sens prémonitoire, l'amylose peut être ignorée dans certaines néphropathies de l'épanalepsie, surtout lorsque cliniquement elle affecte l'allure d'une néphrose lipoïdique.

Cette remarque semble valable pour beaucoup de néphroses lipoïdiques qui se révéleraient des amyloses si l'on pratiquait un examen anatomique. Nous citerons en exemple l'observation de la thèse de BARTHES qui rapporte un cas de néphrose lipoïdique au cours d'une maladie de Besnier Boeck Schaumann. Il n'est fait état à aucun moment d'une épreuve au rouge congo ni d'un examen biopsique. Il serait d'autant plus intéressant de savoir s'il s'agissait ou non d'une amylose que le malade aggravé par la corticothérapie a été très amélioré par une spirolactone.

RESUME :

Nous avons rapporté l'observation d'une amylose généralisée chez une jeune arménienne décédée en 1956.

La juxtaposition des deux parties de l'observation permet d'affirmer qu'il s'agit d'une maladie périodique.

Tous les caractères de cette affection y sont retrouvés. Il y a lieu de souligner en outre :

- l'existence de manifestations allergiques
- de troubles cardiaques
- et l'existence probable d'une participation hypophysaire.

ETIOPATHOGENIE

Nous envisagerons :

- I - Les différentes hypothèses étiopathogéniques de la maladie périodique.
- II - La pathogénie de l'amylose à la lumière des hypothèses actuellement formulées.
- III - Les rapports entre maladie périodique et amylose.

I - ETIOPATHOGENIE DE LA MALADIE PERIODIQUE

- Après une brève étude physiopathogénique des accidents périodiques.
 - Nous exposerons les diverses hypothèses qui ont été soulevées à propos de cette affection.
 - Nous insisterons sur l'hypothèse allergique en la discutant.
-

PHYSIOPATHOGENIE DES ACCIDENTS

I. - Crises ABDOMINALES :

- Au cours de laparotomies on a constaté un oedème fluxionnaire (SIGUIER) (152) avec vasodilatation, exsudat péritonéal.
- L'irritation du péritoine, des muscles et du système végétatif explique contracture et douleur.

II. - Crises ARTICULAIRES :

Là aussi il s'agit d'une crise vaso-motrice articulaire que MAMOU (87) rapproche de la théorie de SEELIGMULLER et FRIDENBERG (1888) à propos de l'hydarthrose intermittente.

III. - La FIEVRE

GONZALES et GARDNER (58), BONDI (17) puis MAMOU ont rapporté des observations mettant en évidence :

- une augmentation de l'élimination des 17 cétostéroïdes,
- une augmentation du rapport $\frac{\text{étiocholanolone}}{\text{androstérone}}$.
- la présence d'étiocholanolone en excès dans le plasma.

L'étiocholanolone est un stéroïde androgène qui a des effets pyrétogènes.

L'injection intramusculaire d'étiocholanolone entraîne fièvre élevée et leucocytose.

La réaction thermique pour KAPPAS paraît en rapport avec la réaction locale intense développée par l'injection mais il semble ainsi qu'elle ait une origine centrale. L'action thermogénique de l'étiocolanolone serait ainsi comparable à l'action anesthésique, psychique de certains stéroïdes.

Pour MAMOU cette élimination anormale des androgènes fait considérer la maladie périodique comme le résultat d'un blocage enzymatique congénital pouvant réaliser dans les formes complètes une nouvelle variété d'hyperplasie surrénale congénitale.

Mais si dans cette hypothèse l'excès d'étiocolanolone peut expliquer la fièvre, il ne rend pas compte des autres symptômes.

BAULIEU dans une observation de MERY (104) fait une étude précise de tous les stéroïdes et ne retrouve pas les troubles de l'étiocolanolone.

Pour MELINKOFF (95), la présence de l'étiocolanolone en excès ne paraît pas spécifique de la maladie périodique. De plus ces anomalies sont inconstantes (CATTAN (24).

D'autres explications ont été cherchées pour expliquer l'épanalepsie et l'on a cherché à envisager le rôle possible d'une allergie et d'une autoallergie.

AUTOALLERGIE

Syndrome immunologique :

1°) Il existe dans certaines observations de BENHAMOU notamment, des anomalies d'ordre immunologique

- test de Coombs positif direct ou indirect
- présence de leucoagglutinines.

Pour LEMAIRE et DEBRAY (81) ces faits prouvent bien qu'il existe des anticorps mais rien n'indique qu'il s'agit d'autoanticorps.

Maladie périodique et rhumatisme articulaire aigu :

2°) L'augmentation fréquente du taux des antistreptolysines, les modifications électrophorétiques, l'atteinte articulaire fugace sont des points communs avec le rhumatisme articulaire aigu.

Il se peut qu'il y ait quelque chose de commun dans la pathogénie de ces deux affections.

Là aussi se retrouve une certaine prédominance ethnique (anglo-saxons, nordiques) et l'on invoque dans la pathogénie, l'allergie à une toxine streptococcique et le rôle possible d'une autoallergie secondaire.

Mais l'atteinte cardiaque que l'on peut rarement retrouver dans certaines épanalepsies n'a guère de points communs avec celle de la maladie de Bouillaud.

Et la corticothérapie n'a pas la même action. Il est néanmoins possible qu'il y ait une part pathogénique commune.

Maladie périodique et périartérite noueuse :

Il existe également des points communs entre ces deux affections :

- l'existence fréquente dans la maladie de Küssmaul de troubles allergiques, d'ailleurs plus fréquents, et différents de ceux de la maladie périodique (une fois sur trois asthme grave).
- Deux observations de BENMAMOU (8) montrent l'apparition d'une périartérite noueuse à l'âge adulte chez des sujets atteints de maladie périodique depuis l'enfance.

Une part au moins de la pathogénie semble devoir être commune.

Or, à propos de la périartérite noueuse, SIGUIER (153) après avoir souligné les antécédents allergiques, l'éosinophilie, les cas succédant à des maladies du sérum, la possibilité de la réaliser expérimentalement par injection répétées de sérum de cheval, écrit :

" Dès lors s'édifie la notion de la périartérite noueuse, expression d'un conflit antigène anticorps qui déterminerait un véritable phénomène d'Arthus au niveau des parois artériolocapillaires. Point n'est d'ailleurs besoin d'invoquer l'introduction dans l'organisme d'une allergie exogène pour expliquer le déclenchement des lésions vasculaires. La présence d'antiautocorps suffit au déclenchement d'une maladie par autoagression et la filiation agression tissulaire - anticorps supplémentaires - nouvelle agression referme son cercle vicieux sur cet organisme devenu à lui-

même étranger et voué désormais à une maladie "autoentretendue".

Maladie périodique et hémoglobinurie paroxystique a frigore :

1°) CATTAN (22) en 1954 après avoir rapproché sous l'angle génétique la maladie périodique de la thalassémie, rapproche sous l'angle clinique les accès périodiques des manifestations de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore elle aussi, dit-il :

- "caractérisée par une succession d'accès fébriles au cours desquels peuvent apparaître des érythèmes, des douleurs articulaires et comme dans la maladie périodique une splénomégalie d'abord transitoire puis si les accès se répètent, permanente. Mais dans l'hémoglobinurie paroxystique la cause éclate aux yeux parce que les choses se passent dans le sang circulant et qu'elles ont un reflet immédiat dans les urines".

Et CATTAN imagine qu'un processus du même ordre pourrait se passer dans les muscles (contracture) dans le système conjonctif ou les viscères. Et il conclut "qu'on a l'impression nette qu'il s'agit d'un conflit antigène anticorps, conflit que les recherches hématologiques n'ont pas encore réussi à mettre en évidence probablement parce que son siège n'est pas dans le sang mais dans l'intimité des tissus".

2°) L'existence de maladies hémolytiques par autoanticorps semble donc pouvoir être mise en parallèle avec l'éventualité d'autoanticorps le plus souvent hypothétiques au cours de la maladie périodique. Ces autoanticorps seraient non seulement antiérythrocytaire comme ils ont été parfois retrouvés (test de Coombs indirect) positif 2 fois sur 3 (BENHAMOU - d'ESHOUGHES) mais pourraient être également anti-tissu conjonctif et musculaire.

3°) Une autre hypothèse pourrait être soulevée. Si l'on considère les globules rouges, on constate qu'il existe :

- des groupes sanguins A B O rH

- des anémies hémolytiques :

a) héréditaires par anomalies des globules

b) acquises avec autoanticorps antihématies

Si l'on considère les globulines on constate :

- qu'il existe des groupes de globulines (groupes d'haptoglobine, groupe de transferrine, groupes de gammaglobulines.)

- qu'il existe des anomalies congénitales des gammaglobulines (nous y reviendrons).

Ne peut-on imaginer qu'il puisse exister des anticorps antiglobulines et que le conflit antigène anticorps puisse avoir lieu dans le sang circulant entre une globuline antigène et une globuline anticorps, la présence de tels conflits antigène-anticorps circulants ayant pour conséquence des lésions tissulaires.

Ceci dans le cadre d'une autoallergie éventuelle. Mais celle-ci n'est actuellement pas démontrée. Et ce conflit antigène anticorps, dont parle CATTAN est peut être seulement d'ordre allergique sans autoallergie.

Nous allons exposer en les discutant les divers arguments qui montrent l'existence possible de facteurs allergiques au cours de l'épanalepsie.

ALLERGIE

L'épanalepsie paraît avoir des rapports vraisemblables cliniques anatomiques et pathogéniques avec les affections du groupe allergique (MAMOU) (87).

L'hypothèse allergique est la seule qu'on puisse valablement discuter (SIGUIER 1952).

L'allergie est l'état d'un sujet qui sensibilisé à une substance y réagit ultérieurement de façon anormale (PASTEUR - VALLERY RADOT (117). Il existe en effet de nombreux points communs entre l'épanalepsie et les affections du groupe allergique.

1°) - L'allure clinique des crises elles-mêmes :

- a) évolution fluxionnaire et disparition rapide sans sequelle.
- b) la fièvre et la leucocytose sont signalées par ROWE (134) et GAY (50) après sensibilisation au lait et à la viande de porc (cités par SIGUIER). GODONOCHE (57) rapporte plusieurs cas de fièvre anaphylactique.
- c) les manifestations abdominales de l'épanalepsie peuvent être rapprochées des manifestations digestives d'oedème de Quincke tels que les décrits BLAMOUTIER (15), des manifestations digestives des migraines telles celles décrites par PLUVINAGE (124).

SIEGAL (145) de son côté compare les crises à des migraines abdominales. A rapprocher aussi des troubles de l'ALLERGIE DIGESTIVE tels que

les décrivent DESHOUGUES (42) ROWE (134) et RINKEL (133). Ceux-ci montrent que les phénomènes d'allergie digestive revêtent des aspects très divers absolument superposables aux tableaux cliniques des crises épanaléptiques : syndrome dramatique abdominal évoquant une perforation viscérale, syndrome articulaire pouvant affecter tous les types, aigu, subaigu ou intermittent, syndromes fébriles divers.

GAY, HAMPTON, ROTNER et DUKE (51) rapportent des formes pseudo-chirurgicales d'allergie digestive.

La diarrhée, certes plus fréquente au cours de l'allergie digestive n'est pas absente de toutes les crises épanaléptiques. MAMOU (obs. 14 et 22) ALTHAUSEN (obs. 5) SIEGAL (obs. 11)

d) les manifestations articulaires

Arthralgies ou arthrites fluxionnaires ont été observées au cours de l'allergie digestive par BEZANÇON, MATHIEU PIERRE WEIL et JACQUELIN, MATHIEU PIERRE WEIL et de GENNES, FREUND, ADELSBERGER et MONTES, CARR. (Cités par MAMOU 87).

Elles sont rapprochées par SIGUIER (153) des arthropathies dues à la résorption d'albumines endogènes observées au cours de pleurésies, d'oedèmes, de crises d'hépiglobinurie paroxystiques, de l'autohémophilie.

e) le rôle du cycle menstruel et de la grossesse

que l'on constate dans l'évolution de certaines maladies périodiques se retrouve également dans les affections allergiques.

Il existe des migraines cataméniales (PLUVINAGE 124).

Le cycle ovarien influence pratiquement tous les asthmes (PASTEUR VALLERY RADOT) (117).

Au cours de la grossesse, l'évolution de l'asthme est imprévisible, tantôt aggravée, tantôt suspendue pendant toute la durée de la grossesse. (PASTEUR VALLERY RADOT) (117).

f) l'éosinophilie est rare dans l'épanalepsie - (MAMOU 87) PASTEUR VALLERY, RADOT et ses élèves estiment que l'éosinophilie ne peut être considérée comme un lien qui réunit les divers états anaphylactiques. Elle manque le plus souvent chez les migraineux et dans l'oedème de Quincke.

2°) - Des manifestations reconnues comme allergiques

surviennent chez les sujets épanaleptiques en dehors ou en même temps que les crises.

- oedème cutanés - MAMOU obs. n° 2 (87), REIMANN (128) obs. 1 - 24 - 28 LEGER (in SEBAOUN (140))

- oedème du tube digestif vérifié radiologiquement - REIMANN (obs. 19)

- érythèmes - REIMANN (obs. 19)

- placards érythémateux - MAMOU (obs. 21)

- éruptions papulo-nodulaires - SIGUIER (obs. 3) (152)

- urticaire - MAMOU (obs. 2 et 22) BENHAMOU (8) (obs. 1) SIEGAL (obs. 10) deux de nos observations.

- purpura - ALTHAUSEN (obs. 5) CELIN (in MAMOU 87).

- asthme - ALTHAUSEN (obs. 1)

- coryza spasmodique - SIEGAL (obs. 3 et 5)

Des manifestations allergiques familiales sont parfois retrouvées - MAMOU (obs. 17 à 20) SIEGAL (obs. 2) REIMANN (obs. 2).

3°) - Anatomiquement

les examens pratiqués au cours de laparotomies au cours des crises abdominales montraient :

- une vasodilatation capillaire
- des exsudats
- parfois une extravasation sanguine.

Or les effets provoqués par le conflit antigène anti-corps au niveau des organes sont (R. WOLFROMM) (176) :

- spasme des muscles lisses
- l'augmentation de la perméabilité capillaire avec vasodilatation et oedèmes.
- l'hypersecretion des glandes muqueuses

4°) - Prédisposition constitutionnelle et hérédité

La maladie périodique est une affection héréditaire.

Il existe un facteur héréditaire dans les maladies allergiques, et non seulement pour troubles allergiques en général mais pour chacune des affections où l'allergie peut jouer un rôle. Hérédité d'oedème de Quincke et même d'oedème de la glotte (BLAMOUTIER et HALPERN (15). Hérédité migraineuse (PLUVINAGE (124), hérédité asthmatique (PASTEUR VALLERY RADOT, (117) et TURIAF (169) rappelle l'hypothèse d'hérédité d'organe de choc.

Le terrain épanalyptique est souvent celui d'un "hyper-allergique" (MAMOU (87). Il réagit à de nombreux facteurs, la fatigue, l'émotion, l'effort cérébral, un écart alimentaire, un changement de climat ou une variation de température ambiante.

C'est ce que l'on entend dire du "terrain asthmatique" (TURIAF (169) ou du terrain migraineux par exemple (PLUVINAGE 124).

5°) - Thérapeutique

a) On constate dans l'épanalepsie l'échec constant des traitements de désensibilisation non spécifique, peptone, autohémothérapie, hyposulfite de magnésie, chocs divers (au T A B par exemple).

Dans l'allergie ces thérapeutiques sont d'ordinaire peu efficaces (PASTEUR VALLERY RADOT (120).

b) On constate dans certains cas des améliorations :

- par les antihistaminiques (obs. 1 et 4 de MAMOU, notre obs. 1)
- l'adrénaline (obs. 5 d'ALTHAUSEN)
- l'éphédrine (SIEGAL obs. 1)
- dihydroergotamine associée au dibromure d'hexaméthonium (SARLES).
- corticothérapie, a donné quelques résultats transitoires dans quelques cas de MAMOU (87). Elle est utilisée au cours des accès graves (CATTAN) (24).
- Desernil (2 cas de CATTAN (24)

Ces médications dans quelques cas ont pu réduire l'intensité et la fréquence de certaines crises. Mais elles n'ont pas non plus d'action constante et définitive dans les affections allergiques.

c) Plus intéressants paraissent :

- l'utilisation de globulines gamma à haut pouvoir histaminopexique associées ou non à l'histamine, qui a entraîné dans trois cas de MAMOU deux rémissions de plusieurs mois, et une amélioration.

Cette thérapeutique a fait disparaître les crises chez notre première malade pendant trois mois. Le Docteur ENSEMBLE nous a fait savoir que deux malades avaient été améliorées. SIEGAL (145) avait obtenu une rémission par désensibilisation à l'histamine.

- les régimes

- la suppression du lait dans un cas (COOKE) (28), de la farine dans un autre (ALTHAUSEN) (3) a entraîné la guérison.
- l'application de régimes variés en vue de rechercher une diététique non allergisante n'a pas été couronnée de succès. (MAMOU) (87).
- mais si l'on veut que la méthode porte ses fruits il faut l'appliquer avec une rigueur extrême ce qui n'est guère possible qu'en clinique spécialisée avec la collaboration d'une diététicienne qualifiée et l'aide d'une cuisine autonome et particulièrement organisée (D'ESHOUGHES) (42).
- Les régimes d'addition ne semblent pas avoir été utilisés.
- le régime draconien de MELINKOFF (95) entraîne une réduction très importante de la fréquence des accès mais non leur disparition totale. Supprimant un nombre considérable d'aliments et notamment toutes les graisses et réduisant l'apport de protides animales, il entraîne une chute des lipides et du cholestérol sanguin mais peut-être agit-il parce qu'il élimine de l'alimentation un ou plusieurs allergènes responsables.

6°) - Certains "allergènes" précis ont été, très rarement il est vrai, retrouvés à l'origine de certaines crises :

- Alimentaires

- chocolat (obs. 40 MAMOU)
- oeufs crus ou cuits (obs. 21) MAMOU, ragoût d'épinards (obs. 23).

- le lait (COOKE) la farine (ALTHAUSEN)
- Pickles and bacon, crêpes au beurre (MELINKOFF) (96)
- Autres allergènes: testosterone (SIMONIN) (155) I.D.R. à la tuberculine (CATTAN) (24)

7°) - L'existence de tests cutanés positifs à certaines substances a été rapportée dans quelques rares cas avec des réponses apparemment contradictoires :

- sensibilité à divers aliments mais leur suppression n'entraîne aucune modification.
- test négatif dans un cas mais la suppression du lait entraîne la disparition des crises (COOKE) (28)
- test positif à la farine, disparition des crises, après cessation de l'aliment (ALTHAUSEN) (3).

Tous ces arguments, s'ils n'apparaissent pas comme péremptoires et s'ils se rapportent à un nombre très limité de cas, n'en sont pas moins troublants.

Il serait sans doute souhaitable qu'un nombre plus important de sujets épanaleptiques soient soumis aux explorations susceptibles d'apporter des arguments supplémentaires.

1°) L'étude du pouvoir histaminopexique du sérum (PARROT) (115).

est nul ou très abaissé chez les épanaleptiques.

MAMOU (92) a signalé le fait après GENEVRIER (53), mais l'on sait les résultats parfois discordants de cette épreuve.

2°) Et plus que la recherche du pouvoir capillaire-toxique du sérum retrouvé par certains auteurs chez des allergiques.

3°) La sensibilité cutanée aux allergènes susceptibles d'être responsables nous paraît devoir faire l'objet d'une étude approfondie.

Deux auteurs ont pratiqué un certain nombre de tests (SIEGAL et ALTHAUSEN).

Chez 15 malades étudiés, ils observent 7 fois une sensibilité cutanée à certains aliments. Mais là encore, les exclusions des allergènes soupçonnés se sont montrées décevantes sauf dans deux cas.

Plus récemment, GENEVRIER (53) pratique une enquête allergologique très poussée dans deux maladies périodiques .

Aucun argument ne peut être retenu en faveur de l'origine allergique de la première, la plus typique de vue clinique.

Par contre, de nombreuses sensibilisations sont découvertes dans la seconde semblant jouer un rôle pathogénique.

Cette étude porte à 17 le nombre de cas étudiés sur le plan allergique. Il est vrai qu'en ce qui concerne l'allergie, alimentaire, la majorité des auteurs considère les tests cutanés comme peu probants. Néanmoins, à propos de l'oedème de Quincke, BLAMOUTIER et HALPERN (15) écrivent que dans l'allergie alimentaire les tests cutanés de sensibilisation sont habituellement positifs lorsqu'il s'agit d'un aliment bien déterminé, surtout si l'on pratique des intradermo-réactions.

Outre l'allergie médicamenteuse et alimentaire, ces auteurs insistent sur la possibilité dans certains cas d'allergie microbienne, en rapport avec des foyers infectieux latents, dentaires, O. R. L., vésiculaires, génitaux ou colitiques. Cette origine ne pouvant être décelée que par des tests utilisant des toxines ou broyats microbiens.

Ils soulignent la fréquence de la pluralité des facteurs allergéniques possibles.

Le rôle des facteurs microbiens au cours des affections allergiques a été précisé récemment par WOLFROMM (177)

PAUTRIZEL (116) prône l'utilisation d'épicutanéo-réactions et insiste (à propos de l'asthme il est vrai,) sur les sensibilités fongiques fréquentes, souvent croisées avec des sensibilités à divers antibiotiques.

Quoi qu'il en soit une étude des tests cutanés a été pratiquée dans moins de vingt cas de la maladie périodiques.

On pourrait nous reprocher de ne les avoir pratiqué chez nos malades,

- mais la première n'a pas accepté
- le second est à Buenos Aires
- la troisième est décédée vers 1956.

SIGUIER (052) souhaite l'utilisation de l'épreuve de PRAUS-NITZ KUTZNER dans la maladie périodique.

On connaît malheureusement ses difficultés pratiques de réalisation.

En outre, on sait que tout conflit antigène anticorps entraîne la libération d'histamine. Mais la libération d'histamine n'est pas tout, il semble que certains signes de choc soient en rapport avec la libération de sérotonine et d'autres substances (bradykinine, substance SRS A, héparine chez le chien) (MERKLEN) (102).

Ces faits sont peut-être à rapprocher de l'effet de la dihydroergotamine constaté opératoirement au cours d'une crise de maladie périodique par SARLES (138).

Le tartrate d'ergotamine n'a donné que des échecs à MAMOU (87). Les drogues récentes antisérotonine (METHYSERGIDE) ont donné deux améliorations à CATTAN (24). (DESERNIL)

AU TOTAL :

L'hypothèse d'allergie, c'est-à-dire pour reprendre notre définition, de sensibilisation à une substance, si elle n'a pu recevoir de confirmation que dans un nombre très limité de cas, ne peut actuellement pas être éliminée.

AUTRES HYPOTHESES

Il était inévitable que l'on fasse intervenir à propos de la maladie périodique afin d'expliquer tout ou partie de ses manifestations, les diverses hypothèses que l'on voit faire à propos de tant de maladies inexpliquées.

- dysfonctionnement des centres diencephaliques
- déséquilibre du système neuro-végétatif
- hypertonie permanente de l'axe hypophyso-surrénal
- maladie de l'adaptation secondaire à la répétition de "stress".

MAMOU (93) considère en 1960 que l'anomalie de l'élimination des androgènes fait considérer la maladie comme la conséquence d'un trouble enzymatique congénital surrénal, vraisemblablement familial, tantôt discret, n'apparaissant qu'au cours d'une crise aiguë, tantôt avéré aboutissant à une nouvelle forme d'hyperplasie surrénale congénitale.

Les anomalies des androgènes ne sont pas retrouvées par

BAULIEU dans une observation de MERY (104) et paraissent non spécifiques à MELINKOFF (95) et à CATTAN (24). On sait le rôle de la surrénale dans la formation des anticorps.

La libération dans le sang des anticorps serait sous la dépendance d'un contrôle hormonal dans lequel entreraient en jeu principalement les hormones du cortex surrénal et de l'hypophyse (PASTEUR VALLERY RADOT) (117).

Et les anomalies des globulines du terrain allergique et ces troubles inconstants du métabolisme surrénal ne sont peut-être pas sans rapport.

Maladies du collagène

Enfin, on a envisagé de faire entrer la maladie périodique dans le cadre des collagénoses, ce qui ne fait guère avancer le problème puisque comme l'écrit GARCIN (49) à propos de ce vocabulaire, "on ne peut encore relier en une synthèse étiopathogénique d'ensemble les diverses affections qu'elles prétendent grouper."

II - PATHOGENIE DE L'AMYLOSE

L'Amylose est caractérisée par la présence dans un tissu d'une substance apparemment amorphe présentant des affinités structurales particulières (GOUYGOU) ().

La distinction entre Amylose primitive et secondaire semble actuellement ne plus devoir être retenue (GOUYGOU) (59) - MILLIEZ (108).

Dès que l'on aborde l'étude de la pathogénie on se trouve en présence de nombreuses hypothèses. Ces diverses hypothèses reposent sur divers éléments qui ont servi de bases à leur point de départ.

BASES PATHOGENIQUES

=====

Elles peuvent être classées en trois catégories :

- a) arguments étiologiques
- b) arguments anatomopathologiques
- c) arguments expérimentaux

a/ - ARGUMENTS ETIOLOGIQUES

• L'amylose survient le plus souvent et avant tout :

1/ - au cours d'affections suppuratives

- tuberculose qu'elle qu'en soit la localisation
- mais aussi : bronchectasies suppurées,
ostéomyélites
abcès du poumon
sinusites
infections cutanées chroniques
etc...

soit toutes les suppurations prolongées.

2/ - au cours d'affections non suppuratives

- polyarthrite chronique évolutive (GRANGER STEWART dès 1861 et depuis UNGER (171), SKELTON (159), REECE (126) - TEILUM (161) qui cite la proportion de 61 % des "rhumatisants" proportion qui tombe à 5 % pour HEPTINSTALL (67).

- Les "collagénoses" - l'amylose a été signalée dans la périartérite noueuse (VOLLAND) (172), la sclérodermie (LUBARSH) (86), le lupus érythémateux disséminé (WEGELIUS) (174).

- Les cancers (utérus, rein, estomac). DAHLIN (30) retrouve 16 % de cancers dans l'étiologie de l'amylose à condition d'englober les atteintes purement histologiques.

- les hémopathies malignes :

- - leucémie lymphofde LEONARD (82) PENFOLD (121)

- - beaucoup plus fréquente est l'association à une maladie de HODGKIN - DAHLIN 7 % (30)

Ce dernier auteur insiste sur la quasi similitude de ces deux affections sur le plan électrophorétique.

- la maladie de KALHER où l'amylose serait présente dans 15 % des cas pour BERO (12).

- à ces deux affections il convient d'ajouter la maladie périodique.

Un seul point commun à toutes ces affections, l'hypergam-maglobulinémie.

DIVERS FACTEURS influencent l'évolution de l'amylose et trouvent leur place dans ce chapitre étiologique.

1) - Facteur endocrinien

LATVALAHTI (80) prouve expérimentalement l'action néfaste de l'ACTH et de la cortisone chez la souris après amylose déclenchée par le casénate de soude.

2) - Facteur thérapeutique

Ont un effet néfaste : les sels d'or

- les moutardes azotées (BERO et expériences de TEILUM)

- les rayons X dont les effets ont été reconnus cliniquement et expérimentalement (LESHER) (83).

- l'intervention chirurgicale, CHRETIEN (27), GIRAUD (56) et observation récente de DOMART (34).

3) - Facteur diététique

La carence en vitamine C semble jouer un rôle favorisant. (Expériences de TEILUM) (160).

4) - Facteur allergique

Etudiant 31 cas d'amylose rénale secondaire LAROCHE et LAGRUE (78) trouvent 9 fois des antécédents allergiques indiscutables (asthme, plus rarement urticaire, coryza spasmodique et toux spasmodique accompagnés de bronchites récidivantes saisonnières).

Chez ces sujets et chez huit autres de leur série ils constatent une éosinophilie supérieure à 6 % donc dans 17 cas sur 31.

L'existence d'antécédents allergiques a été de même retrouvée par MATHEWS (94) dans le cadre de l'amylose primitive. Une amylose rénale se retrouve très souvent chez le cheval hyperimmunisé (OBERKERN).

5) - Durée de l'affection causale

Dans la majeure partie des amyloses secondaires, la maladie primitive évolue depuis au moins trois à cinq ans (DAHLIN) (30).

Six à sept ans en moyenne (et parfois très tôt, moins d'un an) pour les cas secondaires à la tuberculose (MILLIEZ) (107), alors qu'elle serait de 12 à 15 ans en moyenne dans les cas d'origine rhumatismale. (MEPTINSTALL) (67), TEILUM (161).

b/ - ARGUMENTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Ceux qui doivent servir à édifier une théorie sont :

A - La topographie histologique des lésions

1°) - Il existe des rapports étroits entre les dépôts amyloïdes et les fibrilles du réticulum et dans le début de la maladie la substance amyloïde apparaît au contact même de ces fibrilles entre les mucosides des rapellaires et les cellules parenchymateuses.

2°) - Les images obtenues sous microscope électronique apportent des précisions :

Pour SPIRO (158) l'amyloïde apparaît près des cellules endothéliales de la partie interne de la membrane basale qui touche à ces cellules.

On pourrait également rencontrer cette substance en dehors de la membrane basale du capillaire mais on la trouve alors entourée de cellules endothéliales. Et cet auteur conclut que la substance est sécrétée par les cellules endothéliales.

La majorité des auteurs considère comme plus fréquent et plus précoce la localisation de l'amyloïde au niveau de la membrane basale dans sa partie moyenne (MILLER et BOHLE) (106) ou dans toute sa largeur (GEER) (52), FARQUAR (44).

3°) - Les travaux de TEILUM (163-64-65) ont permis de montrer les rapports étroits qui unissent le système réticuloendothélial et l'amyloïde. Ces rapports ont été observés au stade initial des amyloses expérimentales du lapin, du cobaye et de la souris.

Chez ces animaux, de nombreuses aggregations font apparaître dans le cytoplasme de certaines cellules du système réticuloendothélial des granulations de nature polysaccharidique, identifiables par la réaction de Schiff ; tous les intermédiaires existent entre ces granulations et la substance amyloïde elle-même.

B - La composition de la substance amyloïde

Pour HASS (63) et EHRSTROM (39) la substance est une protéine associée à l'acide chondroïtine sulfurique.

Les études histochimiques de BRAUNSTEIN (19) ne retrouvent pas cet acide. WAGNER (173) se basant sur des études électrophorétiques pense que la fraction protéique comprendrait une globuline associée ou non à une globuline.

LARSEN par fractionnement à l'alcool a précisé qu'il s'agissait d'une globuline ;

GILES et CALKINS (54) en donnent une composition "provisoire" :

- eau	83 %
- protéines	14 %
- glycoprotéines :	
galactosamine	0,3 %
glucosamine	1,2 %
glucose	1 %
galactose	1 %
acide uronique	0,6 %
- acides aminés :	
hydroxyprotéine	1,5 %
glycocolle	3,8 %
tyroxine	4 %

Une seule chose est certaine, la substance amyloïde est un composé formé de protéines, de glycoprotéines, et de polysaccharides.

C - ARGUMENTS EXPERIMENTAUX

On reproduit expérimentalement l'amylose chez l'animal avec une grande facilité :

- soit sous l'influence d'agents bactériologiques, inoculation de pus, de cultures microbiennes, de toxines

- soit sous l'effet de facteurs métaboliques ou physico-chimiques : alimentations très riches en albumine
greffe abdominale de débris viscéraux
inoculation de pus aseptique, de gélatine, de nucléine de levure, zéine. Et même des corps simples (selenium, fer, soufre à l'état colloïdal).

KULCINSKI (76) déclenche une amylose chez des souris en les soumettant à un régime riche en pain et en fromage de HOLLANDE. Il impute cet effet à la caséine plus ou moins fermentée.

Actuellement le corps le plus employé pour déclancher la maladie est le caséinate de soude (LETTERER) (84) (RICHTER) (132) LATVALAHTI) (80) TEILUM) (162).

On l'injecte par voie sous cutanée à un rythme et un poids variable, par exemple 0,5 ml tous les 2 jours. Une maladie amyloïde survient chez presque tous les animaux au bout d'un temps variable. D'ailleurs, la susceptibilité individuelle de chaque animal semble être un facteur plus important que la durée des injections (GILES) (54).

Tous ces corps provoquent un choc humoral avec hyperglobulinémie. Plusieurs constatations plaident en faveur d'une anaphylaxie dans la genèse de l'amylose.

- La présence de cette maladie chez les chevaux hyperimmunisés par de fréquentes injections de toxine diphtérique,
- Les expériences de DOMAGK (33) déclenchent dans un délai très court, deux minutes environ, une amylose par une seule injection de culture microbienne à un animal préalablement sensibilisé,
- En outre, LAROCHE (78) et MATHEWS (94) ont montré l'existence de manifestations allergiques chez de nombreux sujets atteints d'amylose.

D'autres procédés expérimentaux agissant par un mécanisme différent, ont été utilisés. Ainsi, PIRANI (123) a provoqué une amylose chez le cobaye en abaissant à 1/20 de sa valeur normale, sa ration en vitamine C. HOFFMAN (68) a obtenu le même résultat chez le lapin soumis à un régime athérogène.

Enfin, dans le cadre de la maladie expérimentale, les expériences de LATVALAHTI (80) ont montré le rôle néfaste des corticoïdes - celle de LESHER (83) celui des rayons X - TEILUM (162) et SPAIN (157), la nocivité des moutardes azotées.

L'ensemble des résultats expérimentaux a contribué à donner naissance à de nombreuses interprétations pathogéniques que nous allons maintenant rapporter.

EXPOSE DES THEORIES

=====

Sur ces différentes bases, plusieurs théories ont été soulevées.

1°) Théorie du dépôt à partir du sang circulant (FABER) (43).

Dépôt de glycoprotéines (α et β globulines) sanguines dont on a vu que pour certaines elle constitue une fraction protéique de la substance amyloïde. Mais les arguments sont discordants.

2°) Théorie de la formation in situ

Formation à partir du système réticuloendothélial réagissant à un "stress" mais fonctionnant mal.

Les arguments en faveur de cette hypothèse sont: la richesse des organes atteints par l'amylose en cellules réticuloendothéliales - les études histologiques et microstructurales au microscope électronique (MILLER et BOHLE (106, GEER (52), FARQUAR (44).

Le rôle antagoniste de la vitamine C et des corticoïdes (exp. de TEILUM (163) sur la production des lésions, et l'on sait leur action régulatrice sur le S. R. E.

TEILUM (163) constate dans l'amylose expérimentale une augmentation du nombre et de la taille des cellules du système réticulo-endothélial, leur cytoplasme perdant son caractère pyronophile pour devenir P. A. S. positives.

Ces deux hypothèses expliquent assez mal le déterminisme exact de la présence dans l'organisme de dépôts aux poids qu'ils soient déposés ou secretés.

La théorie immunologique, peut résoudre cette inconnue et même réaliser un lien entre les deux précédentes théories.

3°) La théorie immunologique

Elle permet une synthèse entre les deux précédentes. Nous allons en exposer les grandes lignes :

Des gamma globulines ont été mises en évidence au niveau de la substance amyloïde par la méthode des "anticorps" fluorescents (COONS) (29) par de nombreux auteurs.

Pour expliquer ce fait, LATVALAHTI (80) a émis la théorie suivante : sous l'effet de stimulus itératifs longtemps répétés, se produirait une altération du système réticuloendothélial.

Les cellules réticuloendothéliales secréteraient alors deux sortes de substances.

a/ - des anticorps

qui passeraient dans la circulation, d'où l'augmentation des gamma globulines.

b/ l'agression de la cellule réticulo-endothéliale entraînerait une viciation de son métabolisme (comme le pense TEILUM (165) qui produirait une accumulation de déchets, produits du métabolisme intermédiaire. Ces déchets représenteraient la substance amyloïde.

- les anticorps circulants seraient chargés de neutraliser ces déchets. Mais à partir du moment où le S. R. E. altéré produirait moins d'anticorps, la substance amyloïde ne serait plus neutralisée et resterait à son lieu de formation.

- le rôle néfaste de la corticothérapie s'expliquerait par la baisse des anticorps qu'elle entraîne ; s'expliquerait également, la diminution des gamma globulines après un certain temps d'évolution, l'hyperglobulinémie α_2 et β pouvant provenir des déchets.

Nous rappellerons pour conclure

- l'inexactitude des termes primaires et secondaires qui qualifiaient autrefois l'affection.
 - la fréquence des affections non suppuratives dans la maladie
 - l'importance pratique de l'étude anatomo-pathologique et ultra structurale
 - l'ignorance où nous sommes quant à la pathogénie exacte bien qu'il soit possible de souligner :
- 1°) - la nature glycoprotéique de la substance amyloïde
 - 2°) - le rôle essentiel du système réticulo-endothélial
 - 3°) - la participation des gamma globulines à la genèse de la maladie.
 - 4°) - la fréquence des manifestations allergiques chez les sujets atteints d'amylose.

III - RAPPORTS ENTRE MALADIE PERIODIQUE ET AMYLOSE

I - CLINIQUEMENT : il apparaît

1°) que l'amylose dans les cas étudiés jusqu'à présent,
est **SECONDAIRE** aux accès périodiques.

- L'intervalle entre le début des accès périodiques et le premier signe rénal est variable (4 à 30 ans dans les cas relevés dans notre tableau) 19 ans en moyenne

- **HELLER (65)** qui a relevé ces deux âges avec précision dans 36 observations, trouve dans 32 cas :

- le début de l'épanalepsie avant 25 ans
- l'atteinte rénale avant 30 ans

Exceptionnels sont les âges plus tardifs ; 45 ans dans un cas de **HELLER (65)**, 41 ans dans un cas de **CATTAN (23)**.

Toutefois, dans la majorité des cas, nous ignorons le début réel de l'amylose, qui peut être totalement asymptomatique.

HELLER (65) l'a confirmé en trouvant une amylose rénale par ponction biopsie du rein chez un épanaleptique qui ne présentait aucun signe clinique d'atteinte rénale.

2°) Ni la fréquence, ni l'intensité, ni la durée d'évolution des accès n'ont un rapport direct avec l'apparition de l'amylose.

3°) L'apparition de la néphropathie ne modifie pas les caractères des accès qui demeurent identiques.

II - GENETIQUE

HELLER et collaborateurs ont pu établir récemment (66) par l'étude génétique de 262 cas (leurs 141 cas personnels plus ceux dont ils ont pu disposer en ISRAEL) que l'affection était d'origine génétique, que le gène de la F. M. F. s'héritait comme tout caractère complet autosomique récessif.

La fréquence de l'allèle serait de 1/52

La fréquence minimum du facteur hétérozygote est de 1/26.

A partir de ces données, ils pensent que ce désordre génétique se manifesterait par deux caractères phénotypiques.

1/ Les attaques périodiques qui constituent le syndrome dévoilant la maladie.

2/ et l'amyloïdose

Ce concept s'appuie sur des analogies avec d'autres affections telles que la goutte ou la phénylacétonurie.

Dans ces cas se retrouvent plusieurs caractères : hyperuricémie, et crises douloureuses pour la première, métabolisme anormal de la phénylacétonurie et déficience mentale pour la seconde.

Ces caractères sont en relation mais ne dépendent pas l'un de l'autre. Ils sont indépendants dans leur manifestation tout en dépendant du même gène.

De la même manière, ces auteurs pensent pouvoir expliquer par une erreur innée du métabolisme dépendant d'une anomalie génique et les classiques manifestations de la maladie périodique et l'amyloïdose.

La relation entre les deux caractères phénotypiques peut être schématisée comme suit, selon le degré de pénétrance :

- Les attaques cliniques sont primitives, l'amylose n'apparaît pas (pas de pénétrance)
- Les attaques cliniques sont primitives, l'amylose est secondaire.
- L'amyloïdose primitive, les attaques cliniques secondaires.
- L'amylose primitive, pas d'attaque clinique

Les combinaisons 3 et 4 ne sont pas encore reconnues (HELLER et collaborateurs). Ces auteurs poursuivent leurs recherches et publieront leurs résultats dans un second temps. Néanmoins, un cas de Néphrose amyloïde isolée a été retrouvé par eux chez le

frères d'un sujet atteint de maladie périodique.

III - NATURE DU TROUBLE METABOLIQUE

- 1 - On a recherché l'existence d'anomalies biologiques en particulier de modification des protéines sériques en raison de la fréquence des dysprotéïnémies dans les affections se compliquant d'amylose secondaire (MERY).
- 2 - Quantitativement, on retrouve :
 - a) une hypergammaglobuliémie mais elle est inconstante et après expérimentation chez le rat tuberculeux, JOHANSSON (73) montre que la substance amyloïde se rencontre chez l'animal avec et sans élévation des gammaglobulines. La théorie de LATVALAHTI (80) explique la chute secondaire des gammaglobulines au cours de l'amylose.
 - b) l'hyperalpha -2- globulinémie n'a pas été confirmée par les observations récentes. En dehors des cas où existe un syndrome néphrotique les alpha 2 globulines sont normales et l'on ne peut leur attribuer de valeur spécifique dans les cas où existe un syndrome néphrotique.
 - c) Une hyperfibrinogénie, déjà constatée par BENHAMOU (8) est signalée récemment comme constante par HELLER (47) et plus importante chez les sujets atteints de néphropathie.

Ces constatations mettent l'accent sur les rapports entre HYPER FIBRINOGENIE et AMYLOSE, l'augmentation du taux du fibrinogène serait constatée dans toutes les variétés d'amylose secondaire.

D'autre part, dans le domaine de l'amylose expérimentale induite par la caséine chez la souris, l'amylose apparaîtrait avec d'autant plus de chance que la souris réagirait à l'injection de caséine par une élévation du taux de fibrinogène.

Les raisons de l'hyperfibrinogémie de la maladie périodique restent mystérieuses.

3 - Qualitativement

MERY (105) rapporte que sur deux immuno électrophorèses pratiquées chez deux de ses malades, l'une était normale, chez l'autre existait un trait de précipitation anormal retrouvé à plusieurs examens au niveau des gammaglobulines.

Au total, il apparaît que maladies périodiques et amylose, soient en rapport avec une erreur innée du métabolisme dépendant d'une anomalie génique. Ce trouble métabolique reste inconnu.

IV - DISCUSSION

Il nous semble intéressant de juxtaposer quelques constatations que nous avons relevées dans la littérature et de les rapprocher de ce que nous venons de rapporter à propos de la maladie périodique et de l'amylose.

A - MALADIE PERIODIQUE ET POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

- 1°/ - Il existe un facteur héréditaire au cours de la polyarthrite chronique évolutive (Thèse de MOGHIMI MEHDI (109) qui cite notamment les statistiques de DAVIDSON).
- 2°/ - L'association polyarthrite amylose semble être deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, alors que la polyarthrite isolée est au contraire beaucoup plus fréquente chez la femme (TRASOFF) (167).
- 3°/ - L'amylose des polyarthrites survient 12 à 15 ans en moyenne après le début de la maladie (TEILUM) (161) (HEPTINSTALL) (67) alors qu'elle apparaît 6 à 7 ans en moyenne lorsqu'elle est secondaire à la tuberculose. (MILLIEZ, LAROCHE, WOLFRON) (107).
- 4°/ - Pour MOSCHOWITZ (111), polyarthrite chronique et amylose n'ont aucun rapport de cause à effet. Elles seraient plutôt toutes deux des réactions simultanées à une même agression.

Ces constatations permettent :

- de souligner les rapports pathogéniques entre l'amylose de la polyarthrite chronique évolutive et l'amylose de la maladie périodique.
- ces rapports avaient d'ailleurs été longuement soulignés par MAMOU (87) dès 1955 devant des similitudes cliniques et biologiques.
- Amylose et manifestations cliniques de la maladie périodique apparaîtraient comme le font envisager les hypothèses de HELLER (66) et comme le dit MOSCHOWITZ à propos de la polyarthrite, toutes deux comme des réactions simultanées à une même agression.
- de même que les accès périodiques ont pu être imputés dans certains cas à des causes déclenchantes précises (ingestion de certains aliments) il apparaît comme possible que chez certains sujets prédisposés, certaines allergènes alimentaires notamment pourraient déterminer des amyloses.
- dès lors il faudrait à nouveau reconsidérer le problème de la classification des amyloses,
 - 1°) les unes survenant rapidement et manifestement SECONDAIRES à une suppuration chronique, tuberculeuse notamment.
 - 2°) les autres survenant plus tardivement au cours de certaines affections d'origine inconnue, cette affection et l'amylose étant toutes deux provoquées par la même agression.

B - L'ETUDE DE LA MALADIE PERIODIQUE nous a montré que l'épanaleptique peut présenter quatre ordres de symptômes.

- 1°/ Diminution de la résistance aux infections
- 2°/ Manifestations allergiques certaines
- 3°/ Crises abdominales fébriles et articulaires
- 4°/ Amylose rénale

L'étude de chacun de ces groupes montrent qu'il existe entre eux plus d'un point commun.

I - HEREDITE

=====

A - Chacune de ces manifestations peut se rencontrer isolément en pathologie sur le mode héréditaire :

1°) Diminution héréditaire de la résistance aux infections :

- dans l'hypogammaglobulinémie congénitale
- la résistance aux infections est variable selon les races (TOURAINÉ) (166).
- la gravité de la scarlatine peut être héréditaire (TOURAINÉ) (166) ; ce qui évoque la possibilité d'anomalies spécifiques de défense dans la lutte contre certains germes.

2°) Manifestations allergiques héréditaires
(PASTEUR VALLERY RADOT)

3°) Accès périodiques héréditaires (HELLER) (66)

4°) Amyloses primitives héréditaires (OSTERTAG)
(113) - (RUKAVINA) (136).

Rukaniva rapporte 29 cas d'amylose primitive systématisée ou latente, les unes cliniques, les autres latentes biologiquement ou histologiquement toutes chez des sujets de même famille.

- associées à une opacité du vitré (KAUFMAN)
- la transmission apparaît selon le mode dominant régulier.

B - Nous savons qu'amylose et accès périodiques sont liés génétiquement et apparaissent comme déterminés par deux caractères phénotypiques (HELLER) (66).

Les deux premiers groupes de symptômes, baisse de la résistance aux infections, et manifestations allergiques pourraient être considérés :

- soit comme deux autres caractères phénotypiques d'une seule anomalie génétique,
- soit s'expliquer par l'un des troubles métaboliques responsables de l'amylose et des accès périodiques

ce qui pourrait conduire à assimiler les accès périodiques ou l'amylose à des manifestations allergiques d'une part ou un trouble voisin de l'agammaglobulinémie d'autre part.

II - LES QUATRE FAMILLE DE SYMPTOMES RECONNAISSENT ISOLEMENT DES FACTEURS DECLENCHANTS EXTERIEURS: =====

- 1°) - Agression bactérienne ou virale pour la première par définition,
- 2°) - Allergènes divers pour la seconde (pneumallergènes, alimentaires ou microbiens, fongiques, etc...
- 3°) - Allergènes possibles pour les accès de la maladie périodique, certains dans quelques cas.
- 4°) - Corps multiples et variés utilisés en injection parentérale pour l'amylose.

- le rôle d'une sensibilisation
- et les variations individuelles dans la réceptivité, sont bien mises en évidence dans l'étude expérimentale de l'amylose.

III - DIVERSES ANOMALIES BIOLOGIQUES : =====

peuvent être relevées dans chacun de ces quatre groupes de symptômes :

1°) LA DIMINUTION DE LA RESISTANCE AUX INFECTIONS -----

Existe en même temps que l'un des troubles biologiques suivants :

- a/ Hypo ou agammaglobulinémie
- b/ Baisse du taux du complément (BERTHAUX) (14) :
le taux du complément diminue :
 - sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone,
 - il baisse dans l'insuffisance hépatique

- il chute dans les néphrites et les néphroses et dans les néphropathies expérimentales par injection de sérum anti-rein.

- c/ Baisse du taux de la properdine (BERTHAUX)
(14)

La properdine :

- diminue dans l'irradiation totale de l'organisme, son injection protège les animaux irradiés contre l'infection.
- elle manque chez 20 à 25 % des sujets normaux

- d/ Baisse de l'ascorbémie

- e/ L'étude du taux de complément et de properdine n'a pas été faite dans la maladie périodique.

2°) ANOMALIES BIOLOGIQUES CONNUES DES SUJETS
ALLERGIQUES

- l'éosinophilie (inconstante)
- la chute ou la nullité du pouvoir histaminopexique du sérum (PARROT) (115). Le sérum de l'allergique serait dépourvu d'un antigène complexe notamment constitué de gammaglobulines et d'histamine (BOUR) (18).

Récemment, chez 136 sujets atteints d'affections allergiques, JEUNE (72) le retrouve très abaissé ou nul 135 fois.

3°) LE POUVOIR histaminopexique du sérum est également
----- très bas ou nul au cours de la maladie périodique (4 cas de JEUNE, 3 cas de MAMOU).

4°) AU COURS DE L'AMYLOSE

- une baisse au-dessous de 20 % de l'ascorbémie entraîne l'apparition d'une amylose chez l'animal.

- L'éosinophilie est fréquente (17 fois sur 31 cas de LÂROCHE (78)

- le pouvoir histaminopéxique du sérum n'a pas fait l'objet, à notre connaissance, d'une étude systématique au cours de l'amylose, quelle qu'en soit l'origine.

Il serait intéressant de le faire pour trois raisons :

1 - Une baisse du pouvoir histaminopexique du sérum existe probablement au cours de toutes les maladies périodiques et donc dans l'amylose qui apparaît au cours de cette affection.

Il serait intéressant de savoir si toutes les amyloses surviennent sur des terrains allergiques et dans le cas contraire s'il existe un rapport entre l'existence de ce terrain allergique et les divers groupes d'affections au cours desquelles on voit apparaître une amylose.

2 - La baisse ou plus souvent la nullité totale de ce pouvoir a été retrouvée dans de nombreuses affections présumées allergiques par JEUNE (72) :

- laryngites sous glottique (5cas)
- rhumatisme articulaire aigu (76 cas)
- purpura rhumatofde (17 fois)
- parotidite récidivante (1 cas)
- maladie de STILL (2 cas)
- chorée (6cas)
- maladie de LEINER MOUSSUS (6 cas)
- coeliakie (10 cas)
- hyperthrophie thymique (10 cas)
- érythème polymorphe (1 fois)
- néphrose lipofidique (7 cas)

Ce qui conduisait cet auteur à penser que ces maladies survenaient toujours sur un terrain allergique, sans que toutefois la découverte d'un pouvoir histaminopexique nul suffise à prouver la nature allergique de l'affection en cause.

3 - L'existence d'une telle anomalie biologique au cours de l'amylose pourrait peut être avoir une incidence sur la thérapeutique non seulement de l'amylose de la maladie périodique mais aussi de l'amylose en général.

IV - LA NATURE EXACTE DU OU DES TROUBLES METABOLIQUES RESPONSABLES N'APPARAÎT PAS POUR AUTANT.

Tout au plus peut-on tenter de localiser le, ou les troubles.

1°) La résistance aux infections fait appel :

- à la phagocytose par leucocytose et multiples cellules plus spécialement du système réticulo-endothélial (MERKLEN) (103)
- à la défense humorale par les anticorps qui se forment dans le tissu réticulo-endothélial et surtout les plasmocytes (MERKLEN) (103).

2°) Au cours des manifestations allergiques

- les allergènes sont capables de provoquer la formation d'anticorps et ceux-ci "se forment dans le tissu réticulo-endothélial, lymphocytes ou plasmocytes selon les auteurs (PASTEUR VALLERY RADOT et HALPERN (120).
- le sérum de l'allergique serait dépourvu d'un antigène complexe notamment constitué de gammaglobulines et d'histamine, les injections de sérum viendraient fournir cet antigène indispensable à l'acquisition du pouvoir histaminopexique. L'étude de la fraction active du sérum humain responsable de la transmission d'un pouvoir histamino protecteur montre que les gammaglobulines utiles appartiennent à la fraction II de COHN (BOUR) (18)

3°) - Cette anomalie existe au cours de toutes les maladies périodiques où elle a été recherchée.

En outre, MERY trouve dans 1 cas de maladie périodique un trait anormal au niveau des gammaglobulines à l'électrophorèse.

4°) - Au cours des amyloses héréditaires, RUKAVINA (135) a retrouvé chez tous les sujets d'une famille même indemnes cliniquement un pic anormal entre les α et les β globulines.

La théorie de LATVALAHTI (80) sur la formation de l'amylose est actuellement celle qui repose sur le plus grand nombre d'arguments. Elle évoque le rôle essentiel du système réticulo-endothélial et des gammaglobulines dans la genèse de l'amyloïdose.

Quoi qu'il en soit, dans l'état actuel de nos moyens d'exploration il apparaît que les troubles métaboliques qui pourraient expliquer amylose et accès périodiques semblent être vagues et localisés au niveau de la formation des anticorps qui sont des gammaglobulines.

V - ENFIN SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :

1°) les gammaglobulines sont utilisées chez les sujets agammaglobulinémiques,

- la vitamine C est un facteur de lutte contre l'infection.

2°) Dans les affections allergiques :

- la vitamine C est recommandée par divers auteurs (PAUTRIZEL) (116).
- la chloroquine et ses dérivés a été utilisée récemment et ne semble pas sans intérêt (SIDI) (142-3)
- le sérum à haut pouvoir histaminopexique ou l'association gammaglobuline-histamine ont été utilisés depuis BENDA et URQUIA (7) et PARROT (115) par de nombreux auteurs avec des succès partiels mais appréciables.

3°) Cette même thérapeutique a eu pour effet la suspension partielle et souvent totale des accès dans tous les cas de maladie périodique où elle a été utilisée (JEUNE) (72) - (MAMOU) (92).

La chloroquine proposée par BENHAMOU (8) et prescrite souvent par d'ESHOUGUES (41) dans la maladie périodique, à condition qu'elle le soit de façon prolongée et à fortes doses, entraîne la disparition quasi-totale des accès.

La vitamine C est un bon traitement d'appoint (MAMOU)

4°) Dans l'amylose :

- la vitamine C a une réaction protectrice au cours de l'amylose expérimentale,

- s'il s'avérait que la maladie ne survient que chez des sujets à pouvoir histaminopexique bas ou nul, il est possible que l'utilisation thérapeutique :

- de la vitamine C certes, mais surtout

- de la chloroquine d'une part

- du sérum à haut pouvoir histaminopexique ou de l'association gammaglobuline-histamine d'autre part soit bénéfique non seulement dans l'amylose de la maladie périodique mais aussi au cours de toute amylose.

Nous ajouterons 2 remarques

1/ Maladie de HODKIN , maladie de KAHLER.

- Ces deux affections sont amylogènes
- L'amylose s'y rencontre avec une fréquence comparable à celle de l'amylose des polyarthrites et de la maladie périodique.
- Il existe dans ces deux maladies un trouble dans la formation des anticorps.
- Bien que les thérapeutiques qui leur sont opposées actuellement puissent avoir un effet aggravant voire déclenchant (corticothérapie, radiothérapie), il pourrait être intéressant de connaître l'effet des gammaglobulines et de la chloroquine dans ces deux affections.

2/ Amylose et extraits de foie

- Les extraits hépatiques ont été proposés il y a quelques années par divers auteurs dans le traitement de l'amylose.
- Cette thérapeutique paraît actuellement abandonnée.
- Peut-on envisager que l'action des extraits hépatiques se soit progressivement éteinte à mesure que l'on obtenait des extraits totalement déprotéinés ? et que cette action bien que partielle et discutable ait été due un temps à la présence dans les extraits de gammaglobulines (fussent-elles bovines) jugées maintenant indérissables.

POUR RESUMER CETTE DISCUSSION, il semble :

- qu'accès périodiques et amylose puissent être considérés comme secondaires à une même agression.
- qu'il est possible d'envisager que des allergènes couramment rendus responsables de manifestations allergiques soient capables chez certains sujets de déterminer une amylose.

- une étude comparative, portant sur les facteurs héréditaires, cliniques, pathogéniques et biogéniques et biologiques, thérapeutiques des diverses manifestations qui peuvent se voir au cours de la maladie périodique, permettent de suggérer l'emploi :

- a) de la chloroquine
- b) des gammaglobulines à haut pouvoir histaminopexique ou de l'association gammaglobuline histamine dans le traitement de l'amylose.

0⁰
0 0

GLOMERULO NEPHRITE ET MALADIE PERIODIQUE

Nous avons vu qu'il existe quelques observations d'hématurie au cours de la maladie périodique mais dont l'étiologie est incertaine en l'absence d'examen anatomo-histologique.

Une observation d'endartérite généralisée avec infractus rénaux (MAMOU) une de CORCOS avec infractus rénaux, rapportée par CATTAN.

Une observation d'hématurie microscopique isolée sans amylose (LIEVRE).

Dans notre première observation n'existe guère qu'une hématurie microscopique transitoire et une très discrète glomérulité inflammatoire.

- CATTAN (24) souligne la fréquence des hématuries microscopiques transitoires au cours des accès.

Et l'étiopathogénie des crises et de ces hématuries l'une et l'autre simultanées et fugaces doit avoir une part commune (autoallergie ? allergie alimentaire ? ou microbienne) ?

TRAITEMENT

Dans une récente publication, en janvier 1962, SIGUIER (155) écrit : "Il faut avouer que dans la majorité des cas, la thérapeutique est vaine".

Et après une énumération de constats d'échec, d'où émerge la colchicine prônée par BENMUSSA (10), il rappelle les rares observations où une allergie précise fût décelée et cite le régime de MELINKOFF (95).

Dans une communication récente CATTAN (24) insiste sur la variabilité de l'effet des divers thérapeutiques proposées.

Nous rappellerons rapidement les diverses thérapeutiques utilisées :

1°) - Ont été constamment inopérants :

- les antibiotiques
- les sulfamides
- l'émétine
- la quinine
- les dérivés de l'antimoine
- divers traitements endocriniens
(hormone mâle notamment)
- la téléradiothérapie (1 cas de MONNET)

2°) - Ont donné des améliorations dans des cas isolés, et des échecs dans les autres cas :

- la psychothérapie, les cures thermales (changement de climat) (CATTAN) (24).
- l'adrénaline (SIEGAL)
- l'éphédrine (d°)
- la désensibilisation à l'histamine (1 cas de SIEGAL)
- la nivaquine (BENHAMOU).

- l'acide para-aminobenzofque (WILLIS et SHAPIRO, mais aucun succès chez les malades de REIMANN, CATTAN, SEBAOUN et MAMOU).

- la corticothérapie a donné quelques améliorations à BENHAMOU. (Il faut souligner que chez deux malades cet au-à vu survenir une périartérite noueuse).

Pour SIGUIER, qui a tenté tous les modes d'administration, toutes les doses et tous les rythmes d'administration, les corticoïdes sont restés sans effet appréciable. Ils sont contre-indiqués dès le moindre soupçon d'amylose (LATVALAHTI, MILLIEZ, MERY)

CATTAN () juge la corticothérapie souvent indispensable (ACTH intraveineux notamment) lors des crises subintrantes au cours desquelles il dut parfois même utiliser la morphine.

3°) - Ont une action constante mais partielle

- la colchicine, en intraveineuse au cours des crises articulaires (BENMOUSSA MAMOU)
- l'aspirine et les dérivés du salicylate (MAMOU)
- l'atropine, la belladone dans les crises abdominales
- les vitamines et notamment la vitamine C (MAMOU communication personnelle)
- la phénylbutazone
- le Tandéril préconisé récemment par CATTAN (24) en surveillant le taux des leucocytes
- le Desernil (Méthysergide) (CATTAN) (24)

4°) - Nous soulignerons, parce qu'ils paraissent dans les cas où ils ont été utilisés, avoir donné des résultats nets :

1°/ - le sérum d'adulte à haut pouvoir histaminopexique ou a défaut, l'association gammaglobuline histamine (JEUNE, MAMOU)

2°/ - Les régimes

Non pas les régimes établis empiriquement qui se sont révélés inopérants (MAMOU) (87), mais ceux qui suppriment un allergène éventuel lorsqu'il a été trouvé et recherché. Les régimes d'élimination pourraient être essayés mais l'on sait leur difficulté.

De même les régimes dits d'addition.

Le régime de MELINKOFF paraît présenter un grand intérêt et des inconvénients qui ne le sont pas moins. En effet, cet auteur impose les privations suivantes :

REGIME DE MELINKOFF

Aliments interdits

- Porc, sous toutes ses formes
- Cerveille
- Saucisses de Frankfort et saucisson
- conserves
- viandes grasses
- volailles d'eau
- produits laitiers à base de lait entier
- Graisses animales et végétales
- Noix et beurre de cacahuète
- Cacao et chocolat
- Avocats
- Potages commerciaux
- jus et sauces
- Fritures
- Germes de blé
- Biscuits à apéritif

Aliments à réduire

- Boeuf maigre cuit 120 gr
- Veau 200 gr
- Volailles (except. V. d'eau)
- Oeufs -4 par jour
- Lait écrémé 700 gr
- Produits écrémés ou
- Fromage maigre 250 gr

Au total : viande, poisson et volailles ne doivent pas dépasser 120 gr cuits et maigres par jour. Un oeuf peut être substitué à 40 gr.

Ce régime a fait disparaître 9 crises sur 10 dans 5 cas. MELINKOFF pense qu'il agit par les modifications métaboliques qu'il entraîne (baisse des lipides et du cholestérol sanguin).

Il ajoute, qu'il ne peut actuellement observer encore si le régime a une incidence sur l'amylose. Si l'on admet la part de l'allergie on peut envisager que les malades où ce régime a été utilisé avec un succès certain, mais non total, existait une sensibilisation à divers allergènes que le régime a eu pour effet de supprimer ou de réduire.

MELINKOFF ne dit pas s'il a pratiqué des recherches allergologiques.

Le régime pourrait également agir par une action sur l'équilibre acido-basique dont l'incidence possible sur l'apparition de phénomènes allergiques est connue (BLAMOUTIER) (15). Divers auteurs paraissent avoir résumé le régime proposé par MELINKOFF comme n'étant qu'un régime sans graisse. En fait il semblerait

que les résultats obtenus par MELINKOFF soient dus plutôt à certaines protéines qu'il supprime ou réduit qu'à la suppression des corps gras.

Utilisant un régime sans graisses CHAIMOW (26) n'obtient en effet pas de modification des accès.

3° / - la Chloroquine préconisée en 1955 par BENMAMOU (8) a donné à d'ESHOUGHES (41) (1960) des résultats spectaculaires dans cinq cas avec rémissions totale des accès pendant plusieurs mois.

Le traitement pour cet auteur doit être continu, prolongé et utiliser les doses élevées :

- 400 - 600 mg pendant 2 à 3 semaines
- 300 - 400 mg pendant 2 à 3 mois
- 200 - 300 mg ensuite

Cette thérapeutique entraîne également une amélioration humorale :

- baisse du taux des antistreptolysines
- réduction des anomalies électrophorétiques

Elle est pour d'ESHOUGHES (41), facile à suivre, à tolérer, dénuée de nocivité sur les parenchymes nobles. Certains malades traités présentaient une albuminurie. Il est impossible encore de savoir si cette thérapeutique a une incidence sur les manifestations rénales.

CATTAN (24) ne voit d'effet à ce produit que dans 9 % des cas.

"En fait", écrit SIGUIER (154) les variations thérapeutiques et les opinions contradictoires des auteurs laissent transparaître dans ce domaine un certain scepticisme."

Pour nous qui n'avons de la maladie périodique qu'une expérience livresque, nous ne faisons que citer, classer, juxtaposer.

TRAITEMENT DE L'AMYLOSE

1°) - La corticothérapie est contre-indiquée

On sait depuis LATVALANTI (80) que la corticothérapie aggrave l'amylose. Dans la maladie périodique il ne faut l'utiliser que la main forcée (MILLIEZ).

2°) - DIVERS MOYENS ONT ETE PROPOSES pour combattre les amyloses de toute origine.

1 - Les extraits de foie ont été préconisés par GRAYSEL (61) et JACOBI (70), KENNEDY (75). Cet auteur insiste sur la nécessité de fortes doses et la poursuite du traitement pendant plusieurs années.

MILLIEZ, dans la thèse de DAMBLON (31) a obtenu une amélioration dans un cas.

2 - En fait, le seul traitement reconnu jusqu'à présent est la suppression de la cause et l'on a vu des amyloses régresser cliniquement après :

- pleurectomie

- pneumectomie

- ou streptomycine au cours d'affections tuberculeuses (13 cas cités dans la thèse de MERCIER) (97).

- par contre, certaines interventions chirurgicales ont vu l'aggravation de l'amylose (CHRETIEN) (27), (GIRAUD) (56), (DOMART) (34). DOMART évoque le rôle néfaste du choc opératoire qu'il rapproche de celui de la corticothérapie.

3 - Reste le traitement symptomatique :

- d'un syndrome néphrotique : Rappelons l'excellent effet d'une spirolactone dans une observation récente de la thèse de BARTHES (6) au cours d'un syndrome néphrotique chez un sujet atteint de maladie de BESNIER BOECK SCHAUMANN, aggravé par la corticothérapie. Il s'agit peut-être d'une amylose.

- traitement symptomatique d'une insuffisance rénale.

4 - S'il est exact que maladie périodique et amylose peuvent être considérées comme secondaires à une agression commune, toutes deux obéissant à un mécanisme d'ordre allergique, il est possible :

a/ que la suppression d'un allergène éventuel

découvert par la pratique systématique des tests soit bénéfique à l'une et l'autre affection.

- b/ que le régime de MELINKOFF soit également utile dans la prévention de l'amylose.
- c/ que les gammaglobulines associées à l'histamine ou le sérum histaminopexique élevé aient une certaine influence sur l'évolution de l'amylose.

EN CONCLUSION

Il est possible d'envisager la maladie périodique comme le fait des méfaits qu'accomplirait un agresseur se glissant dans une faille métabolique.

I - QUEL AGRESSEUR

- 1°) un aliment et des plus familiers dans certains cas.
- 2°) un microbe, et notamment l'un ou l'autre des streptocoques dans d'autres cas c'est possible.

- S'il peut être envisagé comme responsable d'un premier accès, voire d'un second
- pour expliquer les suivants, il faut autre chose :

1 - On peut l'imaginer tapi dans un recoin de l'organisme, se manifestant par intervalles s'il ne répond pas aux méthodes habituelles de recherche, il peut sembler judicieux d'aller le traquer dans ses plus obscures cachettes et tenter de le reconnaître sous la forme d'une réponse cutanée à l'injection de toxine.

2 - Une autre explication pourrait être que, surgissant une seconde fois, (allergie) dans cet organisme prédisposé, il lui confère de mauvaises habitudes, cet organisme répondant alors après lui à de multiples sollicitations moins spécifiques par de semblables égarements, allant même jusqu'à songer à se détruire lui-même (si l'on admet l'étrange théorie auto-allergique).

3 - "N'importe quoi" serait encore le plus terrible des agresseurs. Dans nombre d'amyloses, dont celle qui nous occupe, aucun agresseur bien précis n'apparaît. Et les accès périodiques semblent obéir au froid, à la chaleur, aux soucis, au voyage, à l'électricité de l'air, et à tout ce que ces choses recèlent, débûquement amplifient, autant de moulins-à-vent inexpugnables.

II - QUANT A LA FAILLE METABOLIQUE

=====

Est est héréditaire, c'est certain.

Elle est proche de beaucoup d'autres sans être toutefois jamais la même.

Elle autorise tout à la fois ou tout à tour, l'apparition d'une fébricule ou d'une fièvre, d'un oedème du péritoine ou d'un viscère, la surveneur d'un coryza, d'un urticaire. Elle fait le jeu de l'amylose.

Par elle, la maladie lèche l'articulation mais sans mordre le coeur.

Cette même faille empêche l'épanaleptique de se défendre loyalement contre microbes et virus quotidiens.

Elle semble même entrouvrir le lit des néphrites. Certains la voient aux surrénales qu'elle perturbe, d'autres au sein des gammaglobulines et du système réticulo-endothélial dont elle permet qu'il soit vicié.

D'autres (ou les mêmes) tentent de la combler. Ils y parviennent partiellement en jouant l'histaminopexie.

Mais l'adultération probablement enzymatique qui la provoque, une ou multiple, nous échappe encore pour l'instant.

CONCLUSIONS

A propos de trois observations de maladie périodique avec néphropathie, nous avons fait une étude d'ensemble de l'atteinte rénale au cours de cette affection.

Nous avons été contraint d'étendre cette étude à certains aspects de la maladie périodique elle-même pour mieux préciser les rapports qui existent entre elles et les néphropathies. Nous avons rappelé les principales étapes historiques qui ont vu successivement l'isolement de la maladie et la part prépondérante sinon exclusive qu'est venue prendre l'amylose rénale dans les atteintes rénales de la maladie.

Nous avons rappelé brièvement les symptômes de la maladie périodique.

Nous nous sommes étendus plus longuement sur l'étude des néphropathies, essentiellement l'amylose, faisant néanmoins une place à quelques très rares manifestations rénales où l'amylose n'est pas en cause.

Nous avons étudié successivement :

- la fréquence des néphropathies
- leur nature d'après les constatations anatomiques ou histologiques
- les aspects cliniques
- le diagnostic.

Nous avons rassemblé dans un tableau quelques observations françaises pour la plupart non dans un but encyclopédique mais seulement pour imager nos propos.

Nous avons rapporté trois observations de maladie périodique.

- la première est celle d'une néphropathie discrète au cours d'une maladie périodique où la ponction biopsie rénale n'a pas montré d'amylose mais une légère glomérulite inflammatoire.

- la seconde est celle d'une maladie périodique avec amylose.
- la troisième est une observation d'amylose rénale apparemment primitive et que l'on peut rattacher à la maladie périodique.

Nous avons fait suivre chacune de ces observations d'une brève discussion pour en souligner certains points et les replacer dans le cadre de l'affection.

Dans une étude pathogénique :

Nous avons rappelé successivement :

- les différentes hypothèses pathogéniques de la maladie périodique en les discutant,
- les différentes hypothèses pathogéniques de l'amylose.

Nous avons ensuite essayé de montrer les rapports qui existent entre maladie périodique et amylose à la lumière notamment des études génétiques récentes.

Nous avons tenté une étude comparative entre différentes manifestations que l'on voit survenir au cours des maladies périodiques :

- diminution de la résistance aux infections
- manifestations allergiques
- accès périodiques
- et amylose.

Nous avons comparé ces diverses manifestations sous l'angle :

- de l'hérédité
- de la clinique
- des troubles biologiques et des anomalies métaboliques connues.
- des thérapeutiques.

Dans une courte note nous avons évoqué la place possible des glomérulo-néphrites dans la maladie.

Nous avons enfin rapporté les diverses thérapeutiques qui ont été proposées dans la maladie périodique. Certaines d'entre elles permettent des rémissions notables des accès. Mais le problème thérapeutique de l'amylose reste entier.

o⁰o

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. de GENNES

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALKALAY (I.), SHENFIELD (M.), LEVY (E.)
Familial périodic disease with renal damage
S.A.M.A., 1959, n° 6, 170, 653-655
- 2 - ALT (H.L.) and BARKER (M.H.)
Fever of unknown origin
J.A.M.A. 1930, 94, 1457
- 3 - ALTHAUSEN (T.L.), DEAMER (W.C.) and KERR (W.J.)
The false "Acute abdomen"
Ann. surg. 1937, 106, 242
- 4 - ARNARDI (J.)
Amylose primitive a forme rénale. Discussion de
ses rapports avec la maladie périodique.
Thèse Paris 1960, n° 348 imprimée)
- 5 - ARON-ROSA (D.), MORAX (P.V.)
Les manifestations oculaires de la maladie périodique.
Comm. à la Soc. Med. des Hop. de Paris 9 nov.
1962 à par : in Bull et Mem. de la Soc. Med. des
Hop. de Paris.
- 6 BARTHES (H.M.)
Syndrome néphrotique au cours d'une maladie de
Besnier Boeck Schaumann. Traitement de ce cas
princeps par une spirolactone
Thèse Médecine LYON, 1961, n° 120
- 7 - BENDA (R.), URQUIA (D.A.)
Action antihistaminique du sérum humain ou animal
chez le cobaye.
XXVIè Congrès de la Med. Franç. Paris oct. 1947
- 8 - BENHAMOU (E.), ALBOU (A.), DESTAIN (F.), FERRAND (B.)
et BOINEAU (N.)
Périartérite noueuse et maladie périodique.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1954, 70, 247

- 9 - BENHAMOU (E.), ALBOU (A.) et SAHAG (P.)
La maladie périodique. A propos de 38 cas personnels.
Algérie Médicale, 1955, 59, 809
- 10 - BENMUSSA (S.), CORCOS (A.), SANANA (E.)
Un cas de maladie dite périodique compliquée de
néphrite azotémique opéré - vaste hématome rénal
- néphrectomie - guérison.
In C.R. des Deuxièmes journées Nord Africaines
de Pédiatrie. 1 vol. Tunis, 24-25 avril 1954
- 11 - BERARDINELLI (W.), de CASTRO (A.), TEIXEIRA (W.) and
de CASTRO (A.)
La maladie périodique au BRESIL
Presse Med. 1953, 61, 1645
- 12 - BERO G.L.
Amyloïdose, manifestations cliniques et anatomo-
pathologiques. Rapport de 12 cas.
Ann. Int. Med. 1957, 46, 5, 931
- 13 - BERREBI (A.A.)
La maladie amyloïde chez l'enfant. A propos d'un
cas.
Thèse Paris 1953, n° 315, dactyl.
- 14 - BERTHAUX (P.)
Anticorps et complément
Rev. Prat. 1958, 12, 1327-1338
- 15 - BLAMOUTIER (P.)
La maladie de Quincke, monographies sur l'allergie
dir B.N. HALPERN
1 vol. Paris 1961, Expansion scientifique française.
- 16 - BLAMOUTIER (P.), GUIBERT (P.), LAROCHE (Cl.)
Oedème de Quincke et allergie microbienne. Ana-
lyse étiologique et thérapeutique de 61 observations.
Soc. Fr. d'allergie 20 juin 1961, Revue. Fr. d'All.
1961, 4
- 17 - BONDI (P.K.), COHEN (G.L.), HERRMANN (W.) and CRIS-
PELL (K.R.)
The possible relationship of etiocholanolone to
periodic fever.
Yale J. Biol. & Med. 1958, 30, 395

- 18 - BOUR (H.) et MEHLEN (R.)
Le terrain allergique et sa modification possible par un complexe de gammaglobuline et d'histamine.
S.H.P., 4 oct. 1959, 46, 2637, 2643
- 19- BRAUNSTEIN (H.) BUERGER (L.)
Etude des caractéristiques tinctoriales et histo-chimiques de la substance amyloïde.
Ann. J. Path. 1959, 35, 4, 791
- 20 - CALLIGARIS (G.)
Due casi familiari di "malattia periodica"
Minerva Pediat. 1953, 5, 781
- 21 - CAMATTE (G.) ROUQUETTE (M.) et RUIZ (M.)
Un cas de maladie périodique
Bull. Neur. Soc. Med. Hop. Paris 1953, 69, 60
- 22 - CATTAN (R.)
Maladie périodique dix observations et deux hypothèses.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1954, 70, 43, 1954
- 23 - CATTAN (R.)
Les néphropathies de la maladie périodique.
Presse Med. 1955, 63, 237
- 24 - CATTAN (R.), KHAYAT (G.), HIRSCH-MARIE (H.)
Notre expérience actuelle de la maladie dite périodique.
Comm. à la Soc. Med. des Hop. de Paris 9 nov. 1962, à paraître in Bull. et Mem. de la Soc. Med. Hop. Paris 1963
- 25 - CAUSSADE (L.), NEIMAN (N.) STEHLIN et LASCOMBES (G.)
Amylose primitive, hépatospléno-rénale chez un garçon de 7 ans.
Arch. Franc. Ped. 1953, 10, 7, 673-680
- 26 - CHAIMOW
Low fat diet in familial mediteranean fever.
Proceedings of the tel Ashmer Hospital 1962, 1, 2, 25-28
- 27 - CHRETIEN (J.), BAUSSAN (P.) ROUSSEL (G.) et ABELLOS (D.)
Installation rapide ou aggravation d'une amylose rénale après pleuropneumectomie pour tuberculose.
Soc. de Path. Rénale, 1 à 58, 62, 565-570

- 28 - COOKE (R.A.)
 Manifestation d'allergie gastro intestinale
 Bull. New York Acad. Med. 15, 24 janv. 1953
- 29 - COONS (A.M.), KAPLAN (M.H.)
 Localization of antigen in tissue cells. Improvements
 for the detection of antigen by means of fluorescent
 antibody.
 Journ. Exp. Med. 1950, 9, 1
- 30 - DAHLIN (D.C.)
 Classification and general aspect of amyloïdosis
 Med. clin. North Amer. 1950, 34, 1171-1176
- 31 - DAHLIN (D.C.) DOKERTY (M.B.)
 Amylose et myélome
 Ann. Journ. Path. 1950, 26, 581-586
- 32 - DAMBLON (M.)
 Contribution à l'étude de l'amylose primitive (à
 propos d'un cas d'amylose essentielle avec infanti-
 lisme.)
 Thèse Paris 1951, n° 150, Dactyl.
- 33 - DELIKOFF (I.) et ROBITZEK (E.)
 Gingival biopsy for the diagnostic of generalised
 amyloïdosis
 Amer. Journ of pathology 1947, 23, p.1099
- 34 - DOMAGK
 in BERNARD (H.), RAMBERT (P.)
 Encycl. Med. Chir. Rein 18066, A-10, p.2
- 35 - DOMART (A.), HAZARD (J.) NENNA (A.), SAMARCQ (P.)
 Syndrome abdominal ,au cours d'une amylose.
 Journ. Urol. 1959, 65, 95, 685
- 36 -DORMER(A,E) and HALE (J.F.)
 Familial méditerranéan fever. A cause of periodic
 fever.
 British Med. Journ. 13 janv. 1962, 87, 89 pp.
- 37 - DUCROT (H.), HABIB (R.), SLAMA (R.), MONTERA (M.de)
 Anatomie pathologique de l'amylose rénale. A pro-
 pos de 14 observations.
 Journ. Urol. Med. Chir. 1958, 64, 9

- 38 - DUCROT (H.), Melle de MONTERA (H.), MERY (J. Ph.)
et RUEFF (B.)
La biopsie rectale est-elle la méthode de choix pour
le diagnostic de la maladie amyloïde ?
J. Urol. 1961, 67, 432-434
- 39 - EHRENFELD (E.), ELIAKIM (M.) et RACHMILEWITZ (M)
Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean
Fever. Periodic disease).
A report of 55 cases.
Am. J. Med. 1961, 31, 107
- 40 - EHRSTROM (M.C.)
Chondroitin schwefelsäuren-heparin. Albuminurie
Amyloid and serumprotein.
Acta Med. Scand. 1939, 101, 551-565
- 41 - ELIAKIM (M.D.) and BENTAL (M.D.)
Recurrent polyserositis. Electroencephalographie
changes.
Acta of Int. Med. 1961, 108, 1
- 42 - ESHOUGHES (J. Robert d') GRIGUER (P.) et GILLE (Cl.)
Traitement de la maladie périodique par la Chloro-
quine.
Algérie Medicale 1960, 64, 319
- 43 - ESHOUGHES (J. Robert d'), et MINICONI (P.)
Les manifestations digestives de l'allergie
Rev. Prat. 1 Juil. 1955, 19, 1967, 1973
- 44 - FABER (M.)
The serum glucosamine with particular regard to
its significance in connection with origin of amyloid
deposits.
Acta Med. Scand. 1948, Suppl. 206, 351-356
- 45 - FARQUAR
Electron microscopy of renal biopsies.
Presentation to New York Pathological Society 26 fev.
1959, to be published in the Bull. of the N.Y. acad.
of Medicine.
- 46 - FARR
Am. Jour. Disease Child. 1937 et 1940, 59, 782
- 47 - FOX (M.) et MORELLI (M.)
Pediatric fever with renal amyloidosis
New England J. Med. 1960, 263, 669

- 48 - FRENSDORFF (A.) SOHAR (E.) et HELLER (M)
Plasma fibronigen in familial mediterranean fever.
Ann. Int. Med. 1961, 55, 448
- 49 - GAFNI (S.) et SOHAR (E.)
Rectal biopsy in the diagnostic of amyloïdosis
Amer. Jour. Med. Sc. 1960, 240, 332-336
- 50 - GARCIN (R.)
Considérations générales sur les maladies du col-
lagène XXè réunion neurologique internationale
Paris 1955,
Soc. Franc. Neurol. Rapport. 3-13pp.
- 51 - GAY
In SIEGAL
Ann. Of Int. Med. 1945, 23, 1
- 52 - GAY, HAMPTON, ROTNER, DUKE
In Siguier
- 53 - GEER (J.C.), STRONG (J.P.) Mc GILL and MUSLOW
Observations microélectriques sur la localisation
rénale de l'amylose dans l'amylose secondaire
Lab. Invest. 1958, 7, 6
- 54 - GENEVRIER (R.) BOURGEOIS (M.) CLAUDE (M.)
Maladie périodique et allergie
Soc. Fr. Allerg. 16 juin. 1959
- 55 - GILES (R.B.) CALKINS (E.)
The relationship of serum hexosamin globulin and
antibodies to experimental amyloïdosis
Jour. Clin. Invest. 1958, 37, 6, 846
- 56 - GILES (R.B.) CALKINS (E.)
Studies of the composition of secondary amyloïd
Journ. Clin. Invest. 1955, 34, 5, 1476-1482
- 57 - GIRAUD, BALMES (A.) MIROUZE (J.) et SALVAING (G.)
Maladie amyloïde apparue après thoracoplastie chez
un malade atteint de suppuration pleurale chronique
Soc. Sc. Med. et Biol. Montpellier 5 mars 1948
- 58 - GODONOCHE
Strasbourg Medical 1948, 108, 77

- 59 - GONZALES (R.F.), GARDNER (L.I.)
 Congenital adrénal hyperplasia with associated épi-
 sodes resembling histamine personnig.
 Pediatrics av. 1956, 17, 524-531
- 60 - GOUIGOU (C.)
 Le cadre nosologique des amyloses.
 Jour. Urol. Med. Chir. 1958, 64, 9
- 61 - GOUYGOU (C.)
 Substratum et conséquences anatomiques de l'amy-
 lose.
 Rev. Prat. 1959, 3, 1303
- 62 - GRAYZEL (H.G), GRAYZEL (D.M.) MILLER (P.) COHEN (H.)
 AKST (P.)
 Amylose. Etudes experimentales : effets de diffé-
 rentes préparations de foie sur la production d'amy-
 lose chez la souris blanche.
 Journ. Lab. Clin. Med. 1956
- 63 - GRAYZEL (H.G.), JACOBI (M.)
 Secondary amyloïdosis. Results of therapy with
 dessicated whole liver powder
 Ann. Intern. Med. 1938, 39, 12, 39, 58
- 64 - HASS (G.M.), SCHULTZ (R.Z.)
 Studies of amyloïdosis the isolation of a polysaccha-
 rid from amyloïd bearing tissues
 Amer. Med. Ass. Arch. Path. 1943, 35, 226-241
- 65 - HELANDER (S.)
 La distribution du rouge Congo dans les tissus
 Acta Med. Scand. 1950, 138, 188-190
- 66 - HELLER (H.), SOHAR (E.), SHERF (L.)
 Familial mediterranean fever
 A.M.A. Arch. Intern. Med. 1958, 102, 50
- 67 - HELLER (H.) SOHAR (E.), GAFNI (J.) and HELLER (J.)
 Amyloïdosis in familial Mediterranean fever.
 A. independant genetically determinated character.
 Arch. Int. Med. 1961, 107, 539
- 68 - HEPTINS TALL (R.H.) and JOEKES (A.M.)
 Renal amyloïd : a report ou eleven cases proven by
 renal biopsy.
 Ann. Rhenum Dis. 1960, 19, 126

- 69 - HOFFMAN (L.) FRIEDBEL (E.) FISHBERG (M.) FISHBERG (A.M.)
Amyloïdis and H.T. in cholesterol fed Rabbits.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 1951, 78, 37-40
- 70 - IVERSEN (P.) BRUN (C.)
Aspiration biopsy of the kidney
Amer. Jour. Med. 1951, 11, 324
- 71 - JACOBI (M.) GRAYZEL (H.)
Generalized secondary amyloïdosis
A clinicopathological study of eighty four cases.
Journ. Mount. Sinai Hospital 1945, 12, 339-363
- 72 - JANEWAY (T.C.), MOSENTHAL (M.O.)
Syndrome paroxystique peu commun.
Trans. Ass. Amer. Psych. 1908, 23, 504
- 73 - JEUNE (M.), CARRON (R.), PELLERAT (J.) MURAT (Melle M.)
Pouvoir hystaminopexique du serum. Son intérêt
en pédiatrie.
Sem. Hop. Paris, 1959, 49, 10, 2867-2871
- 74 - JOHANSSON (G.A.),
Studies on the relationship of hyperlipémia, hyper-
protéïnemia and amyloïdosis arteriosclerosis.
Acta tuberculoses. Scandinavica, 112, 165 A, sup.35
- 75 - KARK (R.M.), HUEHRKE (R.C.)
Biopsy of the kidney in frome position.
Lancet 1954, 1, 1049
- 76 - KENNEDY (W.R.)
Renal amyloïdosis the Canadian médical associa-
tion.
Journal Oct. 1935, T. 33, p.385-388
- 77 - KUCZINSKI
in BENARD (H.)
Encycl; Med. Chir. Ren. 18066 A 10, p.2
- 78 - LAGRUE (G.)
Aspect clinique etiologique de 60 cas de néphrose
lipoïdique. Etude de l'electrophorèse sérique et
urinaire.
Thèse, Med. Paris 1954, n° 569

- 79 - LAROCHE (C.), LAGRUE (G.)
Amylose secondaire, Etiologie et Pathogénie
Journ. Urol. Med. Chir. 1958, 64, 9
- 80 - LARSEN (B.)
Présence of glycoprotéin in secondary amyloïd deposits related to serum glycoprotein.
Acta. Rheum. Scand. 1957, 3, 30-31
- 81 - LATVALAHTI (J.)
Experimental studies of the influence of certain hormones on the development of amyloïdosis
Act. Endoc. 1953, suppl. XVI
- 82 - LEMAIRE (A.), DEBRAY (J.)
Les autoanticorps en pathologie générale
Rapport eu XXXè Congrès de Médecine Alger 1955
- 83 - LEONARD (B. J.)
Chronic lymphatic leukemia and the nephrotic syndrome.
Lancet 1957, 272, 1356-1357
- 84 - LESHER (S.), GRAHN (D.), SALLESE (A.)
Amyloïd disease in non irradiated and irradiated mice.
Argone Nat. Labor. 1958, 68, 70
- 85 - LETTERER (E.)
Some new aspects of experimental amyloïdosis
Journ. Path. Bact. 1949, 61, 496-498
- 86 - LIEVRE (J. A.), CAMUS (J. P.), BONTOUX (D.)
Les manifestations articulaires de la maladie périodique
Journ. Rhumat. 1961, 9, 417-422
- 87 - LUBARSH (O.)
Zur Kettnis ungewöhnlicher Amyloïdoblagerungen
Vichow's Arch. f. Path. Anat. 1929, 271, 967
- 88 - MAMOU (H.)
Maladie périodique amylogène
Sem. Hop. Paris 1955, 31, 388
- 89 - MAMOU (H.)
La maladie périodique
1 vol. Paris 1956, Expansion Scientifique Française
Edit.

- 90 - MAMOU (H.) et BERNARD (A.)
Deux nouveaux cas de maladie périodique.
Bull. S.M.H. de Paris, Mai 1953, p.431
- 91 - MAMOU (H.) et CATTAN (R.)
La maladie périodique (sur 14 cas personnels dont
8 compliqués de néphropathie).
Sem. Hop. Paris 1952, 28, 1062
- 92 - MAMOU (H.) et GUERANDE (A.)
Néphrose lipoïdique et maladie périodique
Sem. Hop. Paris 1953, 29, 358
- 93 - MAMOU (H.), LUMBROSO (A.)
Maladie périodique et allergie
Sem. Hop. Paris 1960, 36, n° 27, 1919, 1920
- 94 - MAMOU (H.), DRAY (F.), CHABAUD (A.) et LEGRAND (S.)
Métabolisme anormal des androgènes dans la ma-
ladie périodique.
Sem. Hop. Paris, 1960, 36, 1722
- 95 - MATHEWS (W.H.)
Primary Systemic Amyloïdosis
Am. J. Med. Sc. 1954, 228, 317-333
- 96 - MELINKOFF (S.M.), SCHWABE (A.D.) and LAWRENCE (J.S.)
A dietary treatment for familial mediterranean fever.
Ach. Of Intern. Med. 1961, 108, 1
- 97 - HELLORS (R.C.), ORTEGA (L.G.)
Nouvelles observations sur la pathogénie de la glo-
mérulonéphrite, la néphrose lipoïdique, la périarté-
rite noueuse et l'amylose secondaire chez l'homme.
Amer. Journ. Path. 1956, 323, 455-500
- 98 - MERCIER (R.)
De la guérison possible de la néphrose amyloïde
Thèse Med. Paris 1954, n° 873
- 99 - MERIEL (P.), GALINIER (F.), MOREAU (G.), SUC (J.M.)
et BONHOURE (J.P.)
Manifestations rénales de la maladie périodique
J. Urol. 1959, 65, 200
- 100 - MERIEL (P.), DENARD (Y.), MOREAU (G.), SUC (J.M.)
PUTOIS (J.)
La biopsie rénale. Techniques et indications actuelles
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1960, 15-16, 567

- 101 - MERIEL (P.), MOREAU (G.), SUC (J.M.) PUTOIS (J.)
PALUS (J.)
Les néphropathies amyloïdes. Etudes histologiques
et électroniques. A propos de 9 observations.
Presse Med. 1961, 69, 1120-1122
- 102 - MERIEL (P.), MOREAU (G.), GALINIER (F.), SUC (J.M.)
Intérêt de la ponction aspiration. Biopsie du rein
dans le diagnostic de l'amylose rénale.
Journ. Urol. Med. Chir. 1958, 64, 9, 570
- 103 - MERKLEN (F.P.), BERTHAUX (P.)
Bases générales de l'immunopathologie
Rev. Prat. 1960, 14, 1463
- 104 - MERKLEN (F.P.)
Réactions de l'organisme contre l'infection et
immunité anti-infectieuse.
Rev. Prat. 1958, n° 12, 1267
- 105 - MERY (J. Ph.) et PATTE (D.)
Le rein de la maladie périodique.
Act. Nephrol. Hop. Necker. der HAMBURGER (5)
1 vol. Paris 1962
- 106 - MERY (J. Ph;) et JOSSO (F.)
Indications et limites de la corticothérapie dans les
néphropathies glomérulaires (in Actualités néphro-
logiques de l'Hopital Necker 1961, 1 vol. Paris 1961
Ed. Med. Flammarion).
- 107 - MILLER (F.) and BOHLE (A.)
Vergleichende licht und elektronen microscopische
Untersuchungen an der Basalmembran der glomeru-
lun capillaren der Niere bei experimentellem Nieren-
amyloid.
Klin Wochenschr 1956, 34, 1204
- 108 - MILLIEZ (P.) LAROCHE (C.), WOLFROMM (R.) SAMARCQ
(P.), et LAGRUE (G.)
Etude clinique biologique et anatomique de 31 cas
d'amylose rénale.
Journ/ Urol. Paris 1958, 64, 544
- 109 - MILLIEZ (P.), LAROCHE (C.), SAMARCQ (P.), et LAGRUE
(G.)
Syndrome néphrotique amyloïde et maladie péri-
odique.
Sem. Hop. Paris 1961, 37, 776

- 110 - MOGHIMIMEHDI
L'hérédité de la polyarthrite chronique évolutive
et de la spondylarthrite ankylosante.
Thèse Genève 1957, n° 27, Impr.
- 111 - MONNET (M. P.)
Première observation lyonnaise autochtone (publiée)
de la maladie périodique
Lyon Med. 1956, 88, 291
- 112 - MOSCHOWITZ (E.)
Clinical aspect of amyloïdosis
Arch. of Int. Med. T.10, p.73
- 113 - NAFFAH (J.)
Néphrose lipoïdique. Etude Clinique et Physiopatho-
logique. A propos de 27 cas de l'adulte.
Thèse Paris 1953, n° 991
- 114 - OSTERTAG (B.)
Familiare amyloïd erkrankung. 2 tschr. f. meusch
Vererb u. konstit. Lehre 1950, 30, 105
- 115 - PALUS (J. C.)
Contribution à l'étude de l'amylose rénale.
Thèse TOULOUSE 1960, n° 87
- 116 - PARROT (J. L.) et Melle LABORDE
Le pouvoir histaminopexique du serum sanguin. Son
absence chez les sujets allergiques.
P. Med. 7 oct. 1953, p.1268-1269, 63
- 117 - PAUTRIZEL (R.), CABANIEU (G.)
L'allergie dans l'asthme
1 vol. PARIS 1958, Exp. Scient. Fr. Edit.
- 118 - PASTEUR VALLERY RADOT, HAMBURGER (J), LHER-
MITTE (F.)
Pathologie Médicale 1951, T.III, 501 pp. ; T.II,
455-499 pp. Flammarion Edit.
- 119 - PASTEUR VALLERY RADOT, MILLIEZ (P.), LAROCHE (C.)
et LHERMITTE (F.)
Douleurs abdominales par lésions pancréatiques au
cours de certaines néphrites oedémateuses et de cer-
taines néphrose lipoïdiques.
Bull. Mem; Soc Med. Hop. Paris 1949, 616

- 120 - PASTEUR VALLERY RADOT, MILLIEZ (P.) LAGRUE (G.)
DESBORDES (J.), DIAMANTOPOULOS (G.) et TRUFFERT
(Melle J.)
Interprétation de l'épreuve au rouge Congo.
Presse Med. 25 fev. 1956, 64, n° 16, pp.358-359
- 121 - PASTEUR VALLERY RADOT et HALPERN (B.N.)
Introduction à l'étude des maladies allergiques.
Rev. Prat. 1er juil. 1955, V, 19, 1937-1947
- 122 - PENFOLD (J.B.)
Leucémie, amylose et thrombose, de la veine
rénale dans une spondylarthrite ankylosante irradiée
Brit. Med. Journ. 1957, 3052, 1034
- 123 - PERLA (D.), GROSS (H.)
Atypical amyloid disease
Am. Journ. Path. 1935, 11, 93
- 124 - PIRANI (C.L.)
The pathogenesis of amyloidosis
Lancet 1951, 2, 166
- 125 - PLUVINAGE (R.)
La migraine et son traitement.
1 vol. Paris 1961, ed. SANDOZ
- 126 - PORTIER (A.), et VOLLENVEIDER
Néphrolipoidique et crise douloureuse abdominale
chez un israélite algérien de 35 ans.
Algérie Médicale 1949
- 127 - REECE (J.M.) REYNOLDS (T.B.)
Amyloidosis, complicating rheumatoid arthritis
Amer. Journ. Med. Sc. 1954, 228, 554-559
- 128 - REIMANN (H.)
Periodic disease : probable syndrome including
periodic fever, benign, paroxysmal peritonitis,
cyclic neutropenia and intermittent arthralgia
J.A.M.A. 1948, 136, 239
- 129 - REIMANN (H.A.)
Periodic disease : periodic fever, periodic abdomi-
nalgia cyclic neutropenia. Intermittent arthralgia,
angioneurotic Edema Anaphylactoid Purpura and
periodic paralysis
J.A.M.A. 1949, 141, 175

- 130 - REIMANN (H. A.)
Périodic disease : observation on old cases and report of new cases and of therapeutic trials.
A. M. A. Arch. Intern. Med. 1953, 92, 494
- 131 - REIMANN (H. A.), MOADIE (J.), SEMERDJIAN (S.) et SAMYOUN (P. F.)
Périodic péritonitis heredity and pathology : report of 72 cases (in arméniens and arabs).
J. A. M. A. 1954, 154, 1254
- 132 - RICHARDSON (A.), DILLON (J.)
Rouge Congo, Absorption, distribution et séjour dans le sang.
Amer. J. Med. Sc. 1939, 198, 82, 87
- 133 - RICHTER (G. W.)
La résorption de la substance amyloïde sous certaines expérimentations
Am. Jour. Path. 1954, 30, 259, 261
- 134 - RINCKEL (H. J.), RANDOLPH (T. G.), ZELLER (M.)
Food allergy
Thomas Edit. U. S. A. 1951
- 135 - ROWE
Ann. Of allergy 1946, 6, 252
- 136 - RUBENS DUVAL (A.), VILLIAUMEY (J.)
Polyarthrite chronique et amylose
Rev. Rhumat. 1959, 10, 588
- 137 - RUKAVINA (J. G.), BLOCK (W. D.), CURTIS (A. C.)
Familial primary systemic amyloidosis an experimental genetic and clinical study
J. of Invest. Derm. 1956, 27, III, 131 et Medicine 1956, 35, 239.
- 138 - RUKAVINA (J. G.) BLOCK (W. D.). JACKSON (C. E.) FALLS (H. F.), CAREY (J. H.), CURTIS (A. C.)
Primary systemic amyloidosis a review and an experimental genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form
Medicine 1956, 35, 239
- 139 - SARLES (H.) et BERNARD (P.)
Maladie périodique. constatation par laparoscopie

d'une intense vasodilatation péritonéale au cours des crises : Action du penthonium et de la dihydroergotamine.
Marseille Médical 1956, 93, 231

- 140 - SEBAOUN (J.)
La maladie dite périodique. A propos de trois observations personnelles.
Thèse Paris 1954, n° 552
- 141 - SHAPIRO (J.) and TREININ (N.)
Benign paroxysmal peritonitis
Dapim refium 1953, 12, 233
- 142 - SHWAYRI (E.) et TUTUNJI (N.)
Périodic disease : report of a case of recurrent abdominal and thoracic pain with synchronous gross hématuria
Arch. Int. Med. 1955, 95, 337
- 143 - SISI (D.) REINBERG (A.)
Urticaire et oedème de Quincke traités par l'amodiaquine.
The Lancet, 15 oct. 1960 : p. 842
- 144 - SIDI (E), REINBERG (A.) VINCKY (M.)
Traitement des allergies cutanées par les antipaludéens de synthèse.
(Urticaires chroniques rebelles)
Sem. Hop. Thérapeutique, 1961, 9, TH. 840-843
- 145 - SIEGAL (S.)
Benign paroxysmal peritonitis
Ann. Of Int. Med. 1945, 23, 1
- 146 - SIEGAL (S.)
Benign paroxysmal peritonitis
Gastroenterology 1949, 12, 234
- 147 - SIGUIER (F.), ZARA (M.), FUNK BRENTANO (J. L.), LA-GRUE (G.)
Reflexions sur la maladie dite périotique
Sem. Hop. Paris 1953, 29, 3649
- 148 - SIGUIER (F.), ZARA (M.) et coll.
Sur un nouveau cas de maladie périodique
Bull. et Mem. SHMP, 1953, 69, 679, (n° 19-20)

- 149 - SIGUIER (F.), et SEBAOUN (J.)
 Maladie périodique avec crises de sialorrhée et neutropénie cycliques.
 Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1954,70,27
- 150 - SIGUIER (F.), WELTI (J. J.) ZARA (M.) et FUNCK BRENTANO (J. L.)
 Maladie périodique à manifestations particulièrement aberrantes
 Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1953,69 422
- 151 - SIGUIER (F.), ZARA (M.) FUNCK BRENTANO (J. L.) et LAGRUE (G.)
 Maladie périodique à forme rhumatismale pure
 Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1953,69,427
- 152 - SIGUIER (F.), ZARA (M.), FUNCK BRENTANO (J. L.) et LAGRUE (G.)
 Maladies périodiques à formes dégradées évoluant chez plusieurs membres d'une même famille.
 Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1953,69,679
- 153 - SIGUIER (F.)
 La maladie dite périodique.
 In maladies vedettes, 1 vol. Paris 1957, Masson et Cie, Ed.
- 154 - SIGUIER (F.), BETOURNE (Cl.) KAHN (M. F.)
 Tableau général et place nosologique de la périartérite noueuse.
 Rev. Praticien 1958,28,3202
- 155 - SIGUIER (F.), BETOURNE (Cl.) GODEAU (P.)
 La maladie périodique en médecine interne.
 Conc. Med. 6-1, 1962,18-20 pp
- 156 - SIGUIER (F.), GODEAU (P.), LEVY (R.), PASQUIER (P.)
 Les formes subintrantes de la maladie périodique.
 Com. à Soc. Med. des Hop. de Paris, 9 nov. 1962
 in par. in Bull et Mem. Soc. Med. Hop. Paris
- 157 - SIMONIN (R.), LEMIERE (Y.)
 Maladie périodique par allergie à la testostérone
 Ann. Endocrino Janv-Fev. 1961,22,n° 1; 54-58
- 158 - SOHAR (E.), PRASS (M.), HELLER (J.) and HELLER (M.)
 Genetics of familial mediterranean fever a disorder with ,recessive inheritance in now ashkenazi jews and Armenians.
 Ann. of int. Med. ap. 1961, 107,p. 109-118

- 159 - SPAIN (M. D.)
 Rapid an extensive development of amyloidosis in
 association with netrogen neustard.
 Therapy, report of a case.
 Ann. Jour. Clin. Path. 1956,26,52-55
- 160 - SPIRO (D.)
 Bases de l'albuminurie chez l'homme. Etude micro-
 électronique de biopsies rénales.
 Amer. Journ. Path. 1959, 35,1,47-74
- 161 - SKELTON (M. O.)
 Amyloid disease and rheumatoid arthritis. Report
 of three cases.
 Lancet 1951, 2, 382
- 162 - TEILUM (G.)
 Interaction cortisone, acide ascorbique et pathogénie
 de l'amylose.
 Ann. Rhunum Dis. 1952,11,119-136
- 163 - TEILUM (G.) and LINDHAHL (A;)
 Frequency and significance of amyloid changes in
 rheumatoid arthritis.
 Act. Med. Scand. 1954,149,449-455
- 164 - REILUM (G.)
 Studies on pathogénésis of amyloidosis. Effect of ni-
 trogen mustard in neducing amyloidosis.
 Journ. Lab. Clin. Med. 1954,43,367-374
- 165 - TEILUM (G.)
 PAS + reticuloendo thelial cells producing glycopro-
 teins. Fonctionnal signifiance during formation of
 amyloid.
 Amer. Journ. Payh. 1956,32,945
- 166 - TEILUM (G.)
 Modifications histochimiques du S. R. E. et pathogénie
 de l'amylose.
 IXè congrès intern. de Mal. Rhumat.
 Toronto 1958
- 167 - TEILUM (G.)
 Pathogenésis of amyloidosis in the right of recent cy-
 tochemical investigations.
 Act. Rheum. Scand. 1957, 3,164-169

- 168 - TOURAINE (A.)
L'hérédité en médecine. Caractères, maladies,
Corrélation.
1 vol. Paris 1955, Masson et Cie Edt.
- 169 - TRASOFF (A.), SCHNEEBERG (N.), SEARF (M.)
Recovery from multiple rheumatoid arthritis. Com-
plicated by amyloidosis in a child.
Arch. int. Med. 1944,74,4
- 170 - TUQAN (N. A.)
Periodic disease. A clinical pathological Study
Ann. Intern. Med. 1958,49,885
- 171 - TURIAF (J.)
Aspects cliniques et traitement de l'allergie respi-
ratoire.
Rev. Prat. 1955,19,1963
- 172 - TURPIN (R.), GORIN (R.)
Un nouveau cas de maladie périodique à caractère
familial avec manifestations cérébrales
Sem. Hop. Paris Ann. Ped. ,1958,32, (5),220 (20)
- 173 - UNGER (P. N.) ZUCKERBROD (M.), BECK (G. J.)
STULE (J. M.)
Studies on disappearance of congo red from blood
of non amyloid subjects and patients with systemic
amyloidosis
Jour. Clin. invest. 1948,27,111-118
- 174 - VOLLAND (W.)
Beitr. Path. Anat. Allg. Path. 1935,26,81
- 175 - WAGNER (B. M.)
Nature of amyloid.
Ped. Proc. 1958,17, 464
- 176 - WEGELIUS (O.)
Amyloidosis of the kidneys, adrenals and spleen
as a complication of acute disseminated lupus erythema-
tosis treated with A. C. T. H. and cortisone
Act. Med. Scand. 1956,66,2,91-95
- 177 - WILLIS (W. H.)
Treatment of benign paroxysmal peritonitis with para-
aminobenzoic acid.
J. A. M. A. 1951,147,654

- 178 - WOLFROMM (R.), LIACOPOULOS (P.)
Les méthodes de diagnostic biologique en allergie
Rev. Prat. 1 juil. 1955, 19, 1993-2002
- 179 - WOLFROMM (R.), KY (N. T.) : KAUFMAN (E.)
Le rôle des facteurs microbiens en tant qu'allergènes
Rev. Fr. D'all. 1961, 4, 257
- 180 - ZANZOURI (M. A.)
Contribution à l'étude de la maladie périodique (à
propos d'un nouveau cas familial)
Thèse Paris 1953, n° 540

